
Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. M.-A. Weber
(vormals Prof. Dr. med. K. Hauenstein)

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin

Dr.med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

KOGNITIVE UND HIRNMORPHOLOGISCHE
VERÄNDERUNGEN BEI PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE
VOR UND ZWEI JAHRE NACH TRANSJUGULÄREM
INTRAHEPATISCHEN PORTOSYSTEMISCHEN STENT-
SHUNT (TIPS)

vorgelegt von Ines Steinhagen

geb. am 24.06.1982 in Wismar

Rostock, 26.Oktober 2018

Verteidigung: 03. März 2020

Jahr der Einreichung: 2018

Gutachter: Prof. Dr. K. Hauenstein
Ehemals Institut für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie Universitätsmedizin
Rostock

Prof. Dr. M. Uder
Radiologisches Institut Universitätsklinikum
Erlangen

Prof. Dr. P. Kropp
Institut für Medizinische Psychologie und
Medizinische Soziologie Universitätsmedizin
Rostock

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. K. Hauenstein als Ideenstifter und treibende Kraft im Zuge der Datenerhebung sowie Frau Dr. Juliane German für nie endende Motivation und moralische Stütze.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich bei den Mitarbeitern des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie für ihre Geduld und ihr Verständnis bedanken.

Zudem danke ich den Mitarbeitern der Abteilung für Gastroenterologie der Universitätsmedizin Rostock um Prof. Dr. Lamprecht für die umfangreiche Zuarbeit und Kooperationsbereitschaft.

Vielen Dank den Mitarbeitern des DZNE und Herrn Peter Sängler für die fachliche Expertise.

Herrn Prof. Dr. M.-A. Weber möchte ich für die gewährte Freiheit zur Fertigstellung dieser Arbeit danken.

Spezieller Dank geht außerdem an Andi, Anke, Franzi, Marco, Robert, Sebastian und meine Familie für Unterstützung in vielerlei Hinsicht.

Hiermit bestätige ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Kognitive und hirnmorphologische Veränderungen bei Patienten mit Leberzirrhose vor und zwei Jahre nach Transjugulärem Intrahepatischen Portosystemischen Stent-Shunt (TIPS).“

selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen in Anspruch genommen und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Ort, Datum

Unterschrift

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Leberzirrhose	2
1.2 Portale Hypertension und Komplikationen	4
1.3 Hepatische Enzephalopathie	6
1.3.1 Definition, Einteilung und Diagnostik	6
1.3.2 Pathogenese	8
1.3.3 Therapie	9
1.3.4 Gesundheitsökonomische Aspekte und Beeinträchtigungen im Alltag	10
1.4 TIPS	11
1.4.1 Technik	11
1.4.2 Indikationen	12
1.4.3 Kontraindikationen	15
1.4.4 Komplikationen	16
1.5 MR-Bildgebung	16
1.6 Fragestellung	21
2 Patienten und Methoden	23
2.1 Patienten	23
2.2 Psychometrische Tests	24
2.2.1 Logisches Gedächtnis I und II (LG I und II)	24
2.2.2 Trail-Making-Test A und B (TMT A & B)	25
2.2.3 Gemeinsamkeiten finden (GF)	25
2.2.4 Liniennachfahrttest (LNT)	26
2.2.5 Die TAP-Tests	26
2.2.6 Statistische Analyse	27
2.3 MRT-Daten	28

2.3.1 Datenakquisition	28
2.3.2 Diffusion-Tensor-Imaging (DTI)	29
2.3.3 Voxelbasierte Morphometrie (VBM)	30
2.3.4 Datenverarbeitung	31
2.4 Paraklinik	33
2.4.1 Child-Pugh-Score und MELD-Score	33
2.4.2 Marker für die Leberfunktion	34
2.4.3 Marker für Alkoholkonsum	35
3 Ergebnisse	37
3.1 Psychometrische Tests vor und nach TIPS	37
3.1.1 Logisches Gedächtnis I (LG I)	37
3.1.2 Logisches Gedächtnis II (LG II)	38
3.1.3 Trail-Making-Test A (TMT A)	39
3.1.4 Trail-Making-Test B (TMT B)	40
3.1.5 Gemeinsamkeiten finden (GF)	41
3.1.6 Liniennachfahrttest (LNT)	42
3.1.7 TAP-Test Alertness ohne Warnton (TAP AoW)	44
3.1.8 TAP-Test Alertness mit Warnton (TAP AmW)	45
3.1.9 TAP-Test Geteilte Aufmerksamkeit auditiv (TAP GAa)	46
3.1.10 TAP-Test Geteilte Aufmerksamkeit visuell (GAv)	47
3.1.11 Spezifische Entwicklung der Patienten in den einzelnen psychometrischen Tests vor und nach TIPS	48
3.2 MRT-Daten vor und nach TIPS	50
3.2.1 Diffusion-Tensor-Imaging (DTI)	50
3.2.2 Voxelbasierte Morphometrie (VBM)	51
3.3 Paraklinik vor und nach TIPS	52
3.3.1 Ammoniak	52
3.3.2 Pseudocholinesterase	53
3.3.3 Carbohydrat-defizientes Transferrin (CDT)	54
3.3.4 Gamma-Glutamyltransferase	55
3.3.5 Mean Corpuscular Volume (MCV)	56
3.3.6 Child-Pugh- und MELD-Score	57
4 Diskussion	58
4.1 Diskussion der kognitiven Performance	59

4.2 Diskussion der MRT-Daten -----	62
4.3 Limitationen der vorliegenden Arbeit -----	64
4.4 Zusammenfassung und Empfehlung einer frühzeitigen TIPS- Implantation -----	65
5 Thesen -----	67
Literaturverzeichnis -----	VIII
Anhang -----	II

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ant.	anterior
bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich
CDT	Carbohydrat-defizientes Transferrin
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra
DTI	Diffusion-Tensor-Imaging
DWI	Diffusion-Weighted-Imaging
ePTFE	expandiertes Polytetrafluorethylen
FA	Fraktionelle Anisotropie
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FWE	Family-Wise-Error
Front.	frontalis
GF	Gemeinsamkeiten finden
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HE	Hepatische Enzephalopathie
IBM	International Business Machines Corporation
Inf.	inferior
INR	International Normalized Ratio
IQ	Intelligenzquotient
lat.	lateral
LG I	Logisches Gedächtnis I
LG II	Logisches Gedächtnis II
LNT	Liniennachfahrttest
Lob.	Lobus
MCV	Mean Corpuscular Volume
MELD	Model of Endstage Liver Disease
med.	medius
mHE	minimale Hepatische Enzephalopathie
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MR	Magnetresonanz
MS-DOS	Microsoft Disc Operating System
Ncl.	Nucleus
occ.	occipitalis
Opercul.	Operculum
paracentr.	paracentralis
parahip.	parahippocampalis

PHES-Score	Psychometric hepatic encephalopathy test score
praecentr.	praecentralis
postcentr.	postcentralis
sup.	superior
supramar.	supramarginalis
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TAP AoW	TAP Alertness ohne Warnton
TAP AmW	TAP Alertness mit Warnton
TAP GA	TAP Geteilte Aufmerksamkeit
TAP GAv	TAP Geteilte Aufmerksamkeit visuell
TAP GAa	TAP Geteilte Aufmerksamkeit auditiv
temp.	temporalis
TFCE	Threshold-free cluster enhancement
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TMT A	Trail-Making-Test A
TMT B	Trail-Making-Test B
TBSS	Tract based spatial statistics
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
z. B.	zum Beispiel

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 - Varizendarstellung in der Angiographie -----	6
Abbildung 2 - TIPS-Anlage in der Angiographie -----	12
Abbildung 3 - Beispieldarstellung der fraktionellen Anisotropie als Maß der Gerichtetheit/Exzentrizität weißer Fasertrakte-----	30
Abbildung 4 - Beispieldarstellung von Volumenunterschieden in der VBM- Analyse-----	31
Abbildung 5 - Logisches Gedächtnis I vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS. -----	37
Abbildung 6 - Logisches Gedächtnis II vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS. -----	39
Abbildung 7 - Trail-Making-Test A vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS. ---	40
Abbildung 8 - Trail-Making-Test B vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS. ---	41
Abbildung 9 - Gemeinsamkeiten finden vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS. -----	42
Abbildung 10 - Liniennachfahrttest vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS. -	43
Abbildung 11 - TAP Alertness ohne Warnton vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS.-----	45
Abbildung 12 - TAP Alertness mit Warnton vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS. -----	46
Abbildung 13 - TAP Geteilte Aufmerksamkeit auditiv vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS.-----	47
Abbildung 14 - TAP Geteilte Aufmerksamkeit visuell vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS-----	48
Abbildung 15 - Änderung der z-Werte der einzelnen psychometrischen Tests über den Untersuchungszeitraum. -----	49
Abbildung 16 - Ergebnisse der DTI-Analyse -----	50
Abbildung 17 - Ergebnisse der VBM-Analyse-----	52

Abbildung A1 - Logisches Gedächtnis I und II/ Geschichte 1 -----	H
Abbildung A2 - Logisches Gedächtnis I und II/ Geschichte 2 -----	I
Abbildung A3 - Trail-Making-Test A -----	J
Abbildung A4 - Trail-Making-Test B-----	K
Abbildung A5 - Gemeinsamkeiten finden -----	L
Abbildung A6 - Liniennachfahrttest -----	M

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 - Child-Pugh-Score-----	3
Tabelle 2 - Einteilung der hepatischen Enzephalopathie nach West-Haven-Kriterien -----	7
Tabelle 3 - VBM-Analyse: Volumenverluste der grauen Substanz bei Leberzirrhosepatienten -----	18
Tabelle 4 - Veränderungen der FA und der MD bei Leberzirrhosepatienten -----	20
Tabelle 5 - Untergrenzen der Normbereiche des Liniennachfahrttests (die Untergrenze des Normbereichs entspricht jeweils dem Mittelwert abzüglich der zweifachen Standardabweichung)-----	26
Tabelle 6 - VBM-Analyse der grauen Substanz bzgl. Volumenzunahme t0 zu t1 -----	51
Tabelle 7 - Ammoniak in $\mu\text{mol/l}$ zum Zeitpunkt t0 und t1 (pathologische Werte fett gedruckt) -----	52
Tabelle 8 - Pseudocholinesterase in kU/l zum Zeitpunkt t0 und t1 (patholog. Werte fett gedruckt) -----	53
Tabelle 9 - CDT in % zum Zeitpunkt t0 und t1 (pathologische Werte fett gedruckt)-----	54
Tabelle 10 - GGT in U/l zum Zeitpunkt t0 und t1 (pathologische Werte fett gedruckt) -----	55
Tabelle 11 - MCV in fl zum Zeitpunkt t0 und t1 (patholog. Werte fett gedruckt)-----	56
Tabelle 12 - Child-Pugh- und MELD-Score zum Zeitpunkt t0 und t1 -----	57

Tabelle A1 - MELD-Score-----	A
Tabelle A2 - Ergebnisse TMT A vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)-----	B
Tabelle A3 - Ergebnisse TMT B vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1) -----	B
Tabelle A4 - Ergebnisse LG I vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)-----	C
Tabelle A5 - Ergebnisse LG II vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1) -----	C
Tabelle A6 - Ergebnisse GF vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1) -----	D
Tabelle A7 - Ergebnisse Liniennachfahrttest vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1) -----	D
Tabelle A8 - Ergebnisse TAP AoW vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1) -----	E
Tabelle A9 - Ergebnisse TAP AmW vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1) -----	E
Tabelle A10 - Ergebnisse TAP GAa vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1) ----	F
Tabelle A11 - Ergebnisse TAP GAv vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1) -----	F

Tabelle A12 - Ergebnisse Mittelwerte z-Wert psychometrische Tests vor TIPS- Anlage-----	G
Tabelle A13 - Ergebnisse Mittelwerte z-Wert psychometrische Tests zwei Jahre nach TIPS -----	G

KOGNITIVE UND HIRNMORPHOLOGISCHE
VERÄNDERUNGEN BEI PATIENTEN MIT LEBERZIRRHOSE
VOR UND ZWEI JAHRE NACH TRANSJUGULÄREM
INTRAHEPATISCHEN PORTOSYSTEMISCHEN STENT-SHUNT
(TIPS)

Ines Steinhagen

1 | EINLEITUNG

Die Anzahl alkoholbedingter Sterbefälle in Mecklenburg-Vorpommern lag im Jahre 2015 bei durchschnittlich 37,9 von 100.000 Einwohnern. Im Bundesdurchschnitt waren es 17,8 von 100.000 Einwohnern. In Mecklenburg-Vorpommern waren für diese hohe spezifische Sterberate vor allem die Männer mit einer Sterblichkeit von 60,5 von 100.000 Einwohnern (Bundesdurchschnitt 26,9 von 100.000 Einwohnern) verantwortlich, wobei die Frauen mit 15,7 von 100.000 Einwohnern ebenfalls über dem Bundesdurchschnitt von 8,9 von 100.000 Einwohnern lagen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2015). Eine Langzeitfolge des Alkoholismus und verschiedener Lebererkrankungen ist unter anderem die Leberzirrhose. Die Behandlung ihrer Komplikationen ist komplex und kostenintensiv (Hahn 2013). Eine Therapieoption ist seit 1988 der Transjuguläre Intrahepatische Portosystemische Shunt (TIPS). Dieser senkt die durch den Leberparenchyumbau hervorgerufene portale Hypertension, die das Risiko einer oft tödlichen Varizenblutung birgt. Der TIPS ist die Therapie der Wahl bei therapierefraktärem Aszites (S3-Leitlinie) und vermindert die Wahrscheinlichkeit einer Blutung im Rahmen einer hypertensiven Gastropathie (Stanley et al. 1996, Ring et al. 1992). Eine Shuntanlage kann die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie begünstigen (Sauer et al. 1995), welche mit Einbußen kognitiver und motorischer Fähigkeiten des Patienten einhergeht. Ziel der vorliegenden Studie ist die Beobachtung der kognitiven Performance von Leberzirrhosepatienten vor und nach TIPS-Anlage sowie der Visualisierung von Hirnparenchymveränderungen mit Hilfe der cranialen Magnetresonanztomographie. Die Bedeutung für die Therapie der portalen Hypertension und die Indikation zur TIPS-Anlage bei Leberzirrhosepatienten beruht vor allem auf der Annahme, dass die kognitive Leistung nach TIPS-Anlage derer vor TIPS im Langzeitverlauf nicht unterlegen ist und sich vorbestehende Hirnparenchymveränderungen nicht aggravieren.

1.1 | Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das irreversible Endstadium ätiologisch diverser Lebererkrankungen und beschreibt einen fibrotischen Leberzellumbau mit Destruktion der typischen Läppchen- und Gefäßstruktur sowie nodulärer Regeneration. In den Industrienationen sind der langjährige Alkoholmissbrauch, die Virushepatitiden B, C und D und nichtalkoholische Fettlebererkrankungen, wie Adipositas und Diabetes mellitus, häufigste Auslöser einer Leberzirrhose (Roeb *et al.* 2015). Des Weiteren können Autoimmunerkrankungen (z. B. primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis), Speichererkrankungen (z. B. Hämochromatose, Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel), chronische Gallenwegserkrankungen (z. B. rezidivierende bakterielle Cholangitis und Gallenwegsstenosen), kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. das Budd-Chiari-Syndrom, M. Osler, chronische Rechtsherz-insuffizienz) oder Tropenerkrankungen/Parasitosen (z. B. Bilharziose, Leberegel) ursächlich sein (Wiegand und Berg 2013). Die Inzidenz in Europa liegt bei 250/100.000 pro Jahr und das Geschlechterverhältnis Mann:Frau liegt bei 2:1 (Herold 2019). Die zirrhotische Leber zeigt eine eingeschränkte Stoffwechsel-, Synthese- und Entgiftungsfunktion. Leberzirrhosepatienten leben zudem mit einem erhöhten Risiko, an einem hepatozellulären Karzinom zu erkranken. Die Mortalität durch Leberzirrhose steigt seit Jahren, von ca. 676.000 Todesfällen im Jahre 1980 auf ca. 1.029.042 im Jahre 2010, weltweit an (Mokdad *et al.* 2014). Neben der absoluten Noxenkarenz (z. B. Alkohol) und der Behandlung einer Grunderkrankung (z. B. antivirale Therapie bei Virushepatitiden) kann die Therapie der Leberzirrhose lediglich symptomatisch (z. B. Substitution von Eiweißen und Vitaminen) erfolgen bzw. ihre Komplikationen betreffend (z.B. Parazentese, Gummibandligatur zur Prävention von Varizenblutungen). Die einzige kurative Therapieoption ist die Lebertransplantation.

Im Jahre 2017 sind in Deutschland 310 der auf der Eurotransplant-Warteliste für eine Lebertransplantation stehenden Patienten während der Wartezeit auf ein Spenderorgan verstorben (Eurotransplant 2018). Eine TIPS-Anlage kann nachweislich die Mortalität während der Wartezeit auf ein

Spenderorgan senken (Pateria *et al.* 2017, Berry *et al.* 2016, Bai *et al.* 2014, Barbier *et al.* 2014, Smith *et al.* 2014, Di Giorgio *et al.* 2012, Testino *et al.* 2010). Der MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) dient seit 2002 zur Einstufung der Schwere von Lebererkrankungen und lässt eine Prädiktion über die 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von Lebererkrankten im Endstadium zu (Tabelle A1). Des Weiteren wird er von Eurotransplant und UNOS, dem United Network for Organ Sharing/USA, zur Priorisierung bei der Vergabe von Transplantatlebern verwendet (Bundesärztekammer 2013, Wiesner *et al.* 2003, Kamath *et al.* 2001). Der MELD-Score wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{MELD} = 10 \times (0,957 \times \log e (\text{Serumkreatinin mg/dl}) + 0,378 \times \log e (\text{Bilirubin mg/dl}) + 1,12 \times \log e (\text{INR}) + 0,643.$$

Der errechnete Wert wird auf ganze Zahlen gerundet.

Die Mortalität nach TIPS-Anlage scheint sich direkt proportional zu einem steigenden Child-Pugh oder MELD-Score zu verhalten (Funes *et al.* 2012). Der Child-Pugh-Score erlaubt die Einschätzung des Schweregrades einer bestehenden Leberzirrhose und lässt Voraussagen bezüglich der 1-Jahres-Überlebensrate (Stadium A=100%, Stadium B=80%, Stadium C=45%) und der Wahrscheinlichkeit von Komplikationen zu (Infante-Rivard *et al.* 1987, Pugh *et al.* 1973). Zusätzlich zu den Laborparametern Serumalbumin, Serumbilirubin und der INR sind hier die sonographisch bestimmte Aszitesmenge und der Grad einer eventuell vorhandenen hepatischen Enzephalopathie nach Westhaven-Kriterien zur Ermittlung des Scores zu berücksichtigen. Es werden folgende Stadien beschrieben:

Tabelle 1 - Child-Pugh-Score

Parameter/ Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8

Bilirubin i.S. (g/dl)	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Bilirubin bei PBC und PSC (mg/dl)	< 4,0	4,0-10,0	> 10,0
INR oder Quick (in %)	< 1,7 (>70)	1,7-2,2 (40-70)	> 2,2 (<40)
Aszites	0	leicht (50 – 500 ml)	mittelgradig (ab 500 ml)
Enzephalopathie	0	I - II	III - IV
Punktsumme nach Pugh	5-6	7-9	10-15
Child-Stadium	A	B	C

1.2 | Portale Hypertension und Komplikationen

Infolge der fibrotischen Umbauvorgänge in der zirrhotischen Leber erhöht sich für das vom Magen-Darm-Trakt und von der Milz kommende venöse Blut der portale Strömungswiderstand. Aufgrund dieser portalvenösen hydrostatischen Druck-erhöhung ($> 10\text{--}12\text{ mmHg}$) und den durch Albuminmangel geminderten kolloidosmotischen Druck entsteht durch Extravasion Aszites. Die spontan bakterielle Peritonitis ist eine Komplikation des Aszites mit einer Mortalität von bis zu 50%, einer Rezidivrate nach erfolgreicher Therapie von 70% und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 30-50% (Thuluvath et al. 2001).

Des Weiteren beklagen Patienten Reflux, einen zunehmenden Bauchumfang, Luftnot und Bauchwandhernien infolge des erhöhten intraabdominellen Druckes. Durch Blutpooling im Splanchnikusstromgebiet und Aszites reduziert sich das zentrale Blutvolumen. Es folgt auf die entstehende Blutdrucksenkung die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Ausschüttung vasoaktiver Substanzen. Infolge dessen kann durch eine geminderte Perfusion der Nieren ein hepatorenales Syndrom mit Oligurie ($\text{GFR} < 40\text{ ml/min}$) bei akutem Nierenversagen (Kreatinin $> 1,5\text{ mg/dl}$) mit einer mittleren Überlebenszeit von drei Monaten entstehen (Nuthalapathi et al. 2017, Wolf und Schrenck 2000). Durch die portalvenöse Abflussbehinderung entstehen Umgehungskreisläufe zwischen Pfortader und der Vena cava superior bzw. inferior, die portocavalen

Anastomosen. Etwa 50% der Leberzirrhotiker entwickeln Ösophagus- und/oder Magenfundusvarizen, hiervon erleiden etwa 33% eine Varizenblutung. Die Letalität bei einer Erstblutung liegt bei 30%, bei Rezidivblutungen bereits bei 30-50% (Schöpfer und Cribles 2004, Schölmerich 2003). Durch den Blutstau in der Vena splenica kommt es bei Leberzirrhotikern häufig zu einer Splenomegalie. Dies kann zu einem Hypersplenismus führen, wobei Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie mit entsprechender Blutungs- und Infektneigung auftreten. Wird der portalvenöse Druck nicht beispielsweise durch eine TIPS-Anlage gesenkt, kann eine Splenektomie notwendig werden. Das hepatopulmonale Syndrom als weitere Komplikation ist gekennzeichnet durch arterielle Hypoxämie ($pO_2 < 60$ mmHg) mit Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, Brustschmerz, Schwindel und schneller Ermüdbarkeit. Es entsteht bei 15-30% der Leberzirrhosepatienten mit portaler Hypertension aufgrund peripherer pulmonaler Vasodilatation, funktioneller arteriovenöser Shunts und verminderter pulmonaler Belüftung durch aszitesbedingten Zwerchfellhochstand (Ferreira et al. 2008, Wagner et al.

2002). Eine im Folgenden beschriebene Komplikation der portalen Hypertension ist die hepatische Enzephalopathie.



Abbildung 1 - Varizendarstellung in der Angiographie

Legende: → = Katheter, ★ = Varizen

1.3 | Hepatische Enzephalopathie

1.3.1 | DEFINITION, EITEILUNG UND DIAGNOSTIK

Im Rahmen akuter oder chronischer Lebererkrankungen kann es zum potentiell reversiblen neuropsychiatrischen Krankheitsbild einer hepatischen Enzephalopathie kommen. Patienten mit einer hepatischen

Enzephalopathie zeigen in Abhängigkeit vom Stadium (nach West-Haven) unterschiedliche Ausprägungen von Aufmerksamkeitsstörungen, Desorientiertheit, Euphorie- und Angstzuständen, Motorikstörungen, Lethargie, Apathie bis hin zu Somnolenz und Koma. Die Stadien der hepatischen Enzephalopathie (HE) werden subjektiv klinisch nach den West-Haven-Kriterien (modifiziert nach Conn) eingeteilt (Tabelle 2) (Conn und Bircher 1993).

Tabelle 2 - Einteilung der hepatischen Enzephalopathie nach West-Haven-Kriterien
(modifiziert nach Conn, adaptiert nach Zhan T et al. Dtsch Ärztebl Int 2012)

	Bewusstseinslage	Neuropsychiatrische Symptome	Neurologische Symptome
Stadium 0 (= minimale HE)	Normal	Störungen nur durch psychometrische Tests zu ermitteln	Keine
Stadium 1	Leichtgradige mentale Verlangsamung	Eu-/Dysphorie, Reizbarkeit und Angst, reduzierte Aufmerksamkeit	Gestörte Feinmotorik
Stadium 2	Verstärkte Müdigkeit, Apathie, Lethargie	Leichte Persönlichkeitsstörung, minimale Desorientiertheit zu Ort und Zeit	Flapping-Tremor, Ataxie, verwaschene Sprache
Stadium 3	Somnolenz	Aggressivität, ausgeprägte Desorientiertheit zu Ort und Zeit	Rigor, Krämpfe, Asterixis
Stadium 4	Koma	-	Hirndruckzeichen

Als Goldstandard zur Detektion der kognitiven und psychomotorischen Einschränkungen im Rahmen einer minimalen HE (mHE) hat sich in Deutschland der Psychometric Hepatic Encephalopathy Test Score (PHES) bewährt, welcher aus den Ergebnissen der fünf Einzeltests (Trail-Making-Test A und B, Liniennachfahrttest, Zahlen-Symbol-Test, Serial-Dotting-Test) des Portosystemic Encephalopathy Syndrome Tests ermittelt wird (Morgan et al.

2016, Weissenborn 2015, Randolph et al. 2009, Weissenborn et al. 2001, Schomerus et al. 1999). Diese werden auch international angewandt (Tsai et al. 2015, Li et al. 2013, Ferenci et al. 2002). In Deutschland ist vor allem die minimale hepatische Enzephalopathie oft unterdiagnostiziert, obwohl deren Therapie sowohl die Prognose als auch die Lebensqualität der Patienten verbessern kann (Labenz et al. 2017, Groeneweg et al. 1998).

1.3.2 | PATHOGENESE

Bei der Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie nimmt Ammoniak nach heutiger Kenntnis eine zentrale Stellung ein (Khan et al. 2016). Der Serumammoniakspiegel ist aufgrund der eingeschränkten Entgiftungsfunktion einer zirrhotischen Leber erhöht. Durch die Glutaminsynthetase katalysiert, wird das Ammoniak unter intrazellulärer Glutaminbildung an Astrozyten fixiert, woraufhin diese aufgrund der osmotischen Wirkung anschwellen. Die Folge ist ein geringes Hirnödem, welches bei verbesserter Leberfunktion, z. B. nach Transplantation, reversibel ist. Bei Cooper & Plum und Cordoba et al. korrelierte die Bildung eines Hirnödems mit unterdurchschnittlichen Ergebnissen in psychometrischen Tests (Cordoba et al. 2001, Cooper und Plum 1987).

Des Weiteren sind ureasebildende Bakterien in der Darmflora (Liu et al. 2004) und eine durch Mangan und Ammoniak induziert erhöhte Anzahl Benzodiazepin-Rezeptoren vom peripheren Typ sowie der resultierend erhöhte GABAerge Tonus ursächlich für die Entstehung der HE (Ahboucha et al. 2008, Cagnin et al. 2006, Rose et al. 1999). Die vermehrten Benzodiazepin-Rezeptoren haben eine erhöhte Synthese von Neurosteroiden zur Folge, welche GABA-A-Rezeptoren positiv regulieren und somit eine hemmende Wirkung auf Nervenzellen haben.

Begünstigt wird das Auftreten einer HE durch gastrointestinale Blutungen, Eiweißexzesse, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Obstipation, Infektionen, Operationen, Sedativa oder Hypovolämie (z. B. durch Diuretika) (Bajaj et al. 2010). Nach TIPS-Anlage wurde eine verminderte cerebrale Durchblutung als

Auslöser eine HE diskutiert (Zeng et al. 2011). Als prädisponierend für die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie nach TIPS gelten ein hohes Alter vor TIPS-Anlage, eine der Leberzirrhose zugrundeliegende Virushepatitis, ein hoher ALAT-Wert präinterventionell, ein hoher MELD-Score (erhöhter Serumkreatininwert und Serumbilirubinwert), ein niedriger Serumnatriumwert und ein erniedrigter Albuminspiegel vor dem Eingriff, Diabetes als weitere Grunderkrankung und eine deutliche Senkung des portosystemischen Druckgradienten < 12 mmHg (Fonio et al. 2017, Routhu et al. 2017, Kim et al. 2014, Riggio et al. 2012).

1.3.3 | THERAPIE

Neben der Vermeidung genannter auslösender Faktoren finden nicht resorbierbare Disaccharide wie Lactulose und Lactitol zur Bindung von Ammoniak aus dem Darm therapeutische Anwendung (Prasad et al. 2007). Die Einhaltung einer eiweißarmen Diät wirkt vorbeugend (Luo et al. 2016). Flumazenil als Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonist kann kurzzeitig zu einer Besserung der Symptomatik beitragen (Als-Nielsen et al. 2004). Die Antibiotika Neomycin und Rifaximin sind aufgrund von Nephro- und Ototoxizität (Neomycin) und Ausbildung von Resistenzen (Rifaximin) ebenfalls nur kurzfristig einsetzbar (Kimer et al. 2014, Rivkin et al. 2011). Die Einnahme von L-Ornithin-L-Aspartat kann die Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten mit und ohne TIPS signifikant steigern (Bai et al. 2014, Ong et al. 2011). Möglich ist auch die Gabe von Natriumphenylbutyrat, dessen Haupteinsatzgebiet allerdings angeborene Hyperammonämien sind (Ahuja et al. 2014). Folgt eine HE unmittelbar einer TIPS-Anlage, muss eine Reduktion des Stentdurchmessers zur Minderung des Flussvolumens und Erhöhung des portosystemischen Druckgradienten diskutiert werden (Schepesis et al. 2018, Wang et al. 2017, Yao et al. 2015, Fanelli et al. 2009, Gerbes et al. 1998).

1.3.4 | GESUNDHEITSÖKONOMISCHE ASPEKTE UND BEEINTRÄCHTIGUNGEN IM ALLTAG

Die hepatische Enzephalopathie hat für den Patienten negative Konsequenzen auf viele Lebensbereiche. Baja et al. und Groeneweg et al. assoziierten sie mit einem sinkenden Einkommen, einer höheren Wahrscheinlichkeit der Arbeitslosigkeit, einer eingeschränkten Eigenständigkeit im Alltag, Reduktion der sozialen Kontakte, Schlafstörungen und Wesensveränderungen sowie einer hohen psychischen Belastung der Familie und der Pflegenden (Bajaj et al. 2013, Bajaj et al. 2011, Groeneweg et al. 1998). Schulz und Beach brachten die emotionale Belastung von pflegenden Ehepartnern mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht-pflegenden in Verbindung (Schulz und Beach 1999). Aufgrund der geminderten Aufmerksamkeit und der Beeinträchtigung exekutiver Funktionen sind Patienten mit hepatischer Enzephalopathie nicht fahrtüchtig. Es ergibt sich so eine weitere Einschränkung der Eigenständigkeit und ein ernstzunehmendes Risiko der Eigen- und Fremdgefährdung (Baja et al. 2007, Wein et al. 2004). Zudem steigen die Behandlungskosten von Leberzirrhosepatienten direkt proportional zum Child-Pugh-Grad (Hahn et al. 2013). Im Vergleich zur Parazentese mit Albuminsubstitution konnten Shen et al. für Patienten nach TIPS eine höhere Kosteneffektivität in Hinblick auf die Therapie des refraktären Aszites und das qualitätskorrigierte Lebensjahr publizieren (Shen et al. 2018).

Die Rehospitalisierungsrate und die Länge des Krankenhausaufenthaltes reduzierten sich bei Xue et al. bei Patienten nach TIPS gegenüber der Kontrollgruppe im Rahmen der Therapie von rezidivierenden Varizenblutungen mit vasoaktiven Medikamenten und Gummibandligatur (Xue et al. 2012).

Eine genauere Betrachtung der sozioökonomischen Entwicklung von TIPS-Patienten in Hinblick auf eine Wiedereingliederung in den Arbeitsmarkt und den privaten Alltag fehlen bisher. Eine verbesserte Kognition trägt zur Therapie-Compliance und einem besseren Gesundheitsverständnis bei und kann so den Therapieerfolg maximieren und beispielsweise einem Rückfall

bei Alkoholikern vorbeugen, wodurch sich Therapiekosten und Rehospitalisierung verringern und die Lebensqualität der Patienten steigt.

1.4 | TIPS

1.4.1 | TECHNIK

Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt ist eine iatrogen erzeugte Kurzschlussverbindung durch das Leberparenchym zwischen der Vena cava inferior bzw. einer Lebervene und der Vena portae. Mit dem Ziel der portalen Drucksenkung wird so ein Teil des Pfortadervolumens an der Leber vorbei direkt in die Vena cava inferior geleitet.

Die erste erfolgreiche Implantation eines TIPS gelang zunächst Julio Palmaz 1985 an einem Hund. 1988 erfolgte dann unter seiner Mitarbeit am Universitätsklinikum Freiburg die erste TIPS-Implantation am Menschen (Rössle et al. 1989). Beim analgosedierten Patienten wird über die punktierte Vena jugularis interna unter Durchleuchtungskontrolle ein Katheter durch den rechten Vorhof in der Vena cava inferior platziert. Ultraschallgestützt wird dann vorzugsweise die rechte Lebervene sondiert und von dort mittels einer gebogenen stabilen Hohnadel ein Pfortaderast punktiert. Der entstandene Shunt wird mit einem Ballon dilatiert und von einem implantierten ePTFE-beschichteten Stent-Graft (VIATORR der Firma Gore) mit einem Durchmesser von 8 bis 10 mm offengehalten. Beschichtete Stents haben gegenüber unbeschichteten Stents den Vorteil, dass kein Parenchym in das Stentlumen einwachsen kann und somit ein geringeres Risiko einer Verringerung des Stentdurchmessers besteht (Jirkovsky et al. 2011). Vor der Stentimplantation werden eventuell vorhandene portocavale Anastomosen sowie spontan entstandene Shunts (z. B. splenorenal) verschlossen. Durch die nun veränderte Hämodynamik (antegrad vs. retrograd) im portalen System wird eine verbesserte Leberdurchblutung und damit eine verbesserte Entgiftungsfunktion gewährleistet und somit die (Rezidiv-)Prophylaxe einer HE erreicht. Zudem wird einer Varizenblutung vorgebeugt (Shi et al. 2014). Die Flussgeschwindigkeit in der Vena portae beträgt nach der TIPS-Anlage etwa

40-60 cm/s (vorher ca. 10-20 cm/s). Das Flussvolumen im TIPS sollte 1,2-1,8 l/min betragen. Eine Senkung des portosystemischen Druckgradienten < 12 mmHg reduziert das Risiko einer Varizenblutung und der Entstehung von Aszites (Silva et al. 2017).



Abbildung 2 - TIPS-Anlage in der Angiographie

Legende: → = Katheter, gebogener → = TIPS, ★ = Vena hepatica, x = Vena portae

1.4.2 | INDIKATIONEN

Nach deutscher S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“ ist der TIPS first-line Therapie bei Leberzirrhosepatienten mit konservativ nicht behandelbarem oder rezidivierendem Aszites, da er im Vergleich zur Parazentese die Aszitesneubildung verhindert und großvolumige Parazentesen ein hepatorenales Syndrom durch Vasokonstriktion infolge zirkulatorischer

Dysfunktion bedingen (Bucsics et al. 2018, Bercu et al. 2015, Chen et al. 2014, Parvinian et al. 2014, Qin et al. 2013, Gerbes et al. 2011, Ochs et al. 1995).

In Kombination mit einer Embolisation von Fundus- oder Ösophagusvarizen sowie spontan entstandener Shunts (z. B. splenorenal) ist der TIPS zur Rezidivprophylaxe einer Varizenblutung und bei akuter Varizenblutung indiziert (Deltenre et al. 2015, Sauerbruch et al. 2015, Gaba et al. 2012, Garcia-Pagan et al. 2010). Gegenüber der Therapie mittels Gummibandligatur zeigten sich Vorteile im Hinblick auf die 1- und 2-Jahresüberlebensrate (92% vs. 79% und 89% vs. 64,9%) sowie die Reblutungsrate (Xue et al. 2012). Die deutsche S2k-Leitlinie „Gastrointestinale Blutung“ empfiehlt bei Patienten mit einem hohen Reblutungsrisiko (Child-Pugh-Score B und aktiver Blutung sowie Child-Pugh C <13) die Anlage eines TIPS innerhalb von 72 Stunden (Götz et al. 2017, Garcia-Pagan et al. 2013, Garcia-Pagan et al. 2010).

Das hepatorenale Syndrom hat eine 3-Monats-Mortalität von etwa 90%. Das hepatorenale Syndrom Typ II zeigt im Vergleich zum Typ I (mittlere Überlebenszeit zwei bis vier Wochen) eine langsamere Verschlechterung der Nierenfunktion. Eine effektive Therapie ist die Lebertransplantation. Die Wartezeit auf ein Spenderorgan kann durch einen TIPS 'überbrückt' werden, denn es konnte eine signifikante Verbesserung der Nierenfunktionsparameter (Serumkreatinin, Kreatininclearance, Natriumausscheidung und Urinvolumen) nach TIPS beobachtet werden. Brensing et al. erreichten durch eine TIPS-Anlage 3-Monats-Überlebensraten von 81% bei nicht transplantierbaren Leberzirrhosepatienten mit hepatorenalem Syndrom (Testino 2017, Testino und Ferro 2010, Brensing et al. 2000).

1.4.2.1 | Weitere Therapieoptionen durch TIPS

In einer Studie von Zhao et al. konnte bei Patienten mit hepatopulmonalem Syndrom eine verbesserte Oxygenierung nach TIPS-Implantation (Zhao et al. 2017) erreicht werden. Des Weiteren stellten Kamath et al. bei 75 % ihrer Patienten mit porto-hypertensiver Gastropathie eine Verbesserung des

endoskopischen Befundes und eine Reduktion des Transfusionsbedarfs nach TIPS-Anlage fest (Kamath et al. 2000). Mehrere Autoren berichten über eine effektive Behandlung des hepatischen Hydrothorax durch TIPS und bezeichnen ihn als Option gegenüber der Thorakozentese in refraktären Fällen (Campos et al. 2016, Ditah et al. 2015, Baikati et al. 2014).

Luca et al. publizierten 70 Fälle von nicht-tumoröser Portalvenenthrombose, die nach TIPS zu 57% vollständig und zu 30% partiell rekanalisiert werden konnten (Luca et al. 2011). Außerdem behandelten Ferro et al. eine langstreckige Thrombose der Vena portae und der Vena mesenterica superior mittels lokaler Thrombolysen und Thrombektomie durch TIPS erfolgreich (Ferro et al. 2007).

Qi et al. und Fanelli et al. konnten Patienten mit nicht-zirrhothischer portaler Hypertension bei portalem Kavernom mittels TIPS erfolgreich behandeln (Qi et al. 2012, Fanelli et al. 2011).

Bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom wiesen Tripathi et al. nach TIPS-Anlage 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 92%, 80% und 72% nach (Tripathi et al. 2014). Dem gegenüber stehen 1- und 5-Jahresüberlebensraten von 76% und 71% nach Lebertransplantation. Rosenqvist et al. beschrieben bei Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom zu 100% bzw. 93% ein transplantationsfreies Intervall nach einem bzw. fünf Jahren nach TIPS gegenüber 47% und 28% bei Patienten ohne TIPS (Rosenqvist et al. 2016).

Bissonnette et al. konnten retrospektiv eruieren, dass Patienten mit einer idiopathischen portalen Hypertension ohne zugrundeliegende Leberzirrhose und ohne gravierende extrahepatische Komorbiditäten hinsichtlich der Komplikationen der portalen Hypertension von einer TIPS-Anlage profitieren (Bissonnette et al. 2016).

Die venöse Okklusion der Leber ist eine schwerwiegende Komplikation nach Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation oder nach einer Bestrahlung. Zenz et al. und Bischof et al. implantierten einen TIPS zur Reduktion des portosystemischen Druckgradienten und zur Erhöhung des portalen und arteriellen Flusses in der Leber mit Erfolg (Bischof et al. 2001, Zenz et al. 2001).

Bei Kindern mit einer rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung mit kongenitaler hepatischen Fibrose haben Verbeek et al. nach TIPS-Anlage eine Regredienz der Ösophagusvarizen, des Aszites sowie eine Reduktion der Milzgröße und des Hypersplenismus beobachten und die Notwendigkeit einer Lebertransplantation hinauszögern können (Verbeek et al. 2018).

Eine prophylaktische TIPS-Anlage bei Leberzirrhosepatienten vor einem extrahepatischen chirurgischen Abdominaleingriff scheint die OP-bedingte Mortalität zu senken (Jain et al. 2018).

Als positive Nebeneffekte nach TIPS wurden des Weiteren beobachtet: eine arterielle Drucksenkung, eine Verbesserung der Nierenfunktion, eine steigende Natrium- und Albuminserumkonzentration, eine Verbesserung des Körperproteingehaltes und des allgemeinen Ernährungszustandes, eine Zunahme der Muskelmasse und die Normalisierung des Körperstickstoffgehaltes (Camci et al. 2009, Peng et al. 2007).

1.4.3 | KONTRAINDIKATIONEN

Aufgrund der erhöhten postinterventionellen Mortalität gelten als relative Kontraindikationen für die Durchführung einer TIPS-Anlage ein hohes Patientenalter, ein Serumbilirubin > 5 mg/dl und ein MELD-Score > 18 (Guy et al. 2009, Fagiuoli 2016). Montgomery et al. konnten eine erhöhte Mortalität bei Patienten nach elektiver TIPS-Implantation ab einem MELD-Score von > 24 feststellen (Montgomery et al. 2005). Prädiktive Werte für eine hohe Mortalitätsrate nach TIPS sind des Weiteren ein Serumkreatininwert über 3 mg/dl, eine Rechtsherzinsuffizienz, eine spontan bakterielle Peritonitis, Thrombozytopenie, eine erniedrigte INR, eine pulmonale Hypertonie über 45 mmHg, ein Child-Pugh-Score > 11 und eine bereits bestehende hepatische Enzephalopathie Grad 2 oder höher (Fagiuoli 2016, Rössle 2013). Eine diastolische Dysfunktion mit einer reduzierten E/A-Ratio (Verhältnis von frühdiastolischer zu vorhofkontraktionsbedingter Einstromgeschwindigkeit) < 1 vor TIPS und die Cirrhose cardiaque sind ebenfalls mit einer hohen Mortalität post-TIPS assoziiert, da sich die hämodynamische Dysfunktion bei erhöhter Vorlast nach TIPS-Anlage verschlechtert (Rabie et al. 2009).

1.4.4 | KOMPLIKATIONEN

Komplikationen durch TIPS-Anlage beinhalten interventionsbedingte intraperitoneale oder intrahepatische Blutungen und Infektionen, einen TIPS-Verschluss durch Thromben oder einwachsendes Parenchym (Bettinger et al. 2016, Spira et al. 2016) und ein Leberversagen (Gaba und Lakhoo 2016). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass sich nach TIPS-Anlage vermehrt bakterielle Endotoxine im Blut anreichern, da diese an dem noch funktionalen Leberparenchym vorbeigeleitet werden (Benten et al. 2011).

Mehrere Studien zeigten, dass die hepatische Enzephalopathie eine zumeist gut behandelbare Komplikation nach TIPS-Anlage mit einer Inzidenz von 18-45% mit Höhepunkt drei Monate nach TIPS-Anlage sei (Casadaban et al. 2015, Riggio et al. 2012, Masson et al. 2008, Nolte et al. 1998). Eine Arbeit von Kocha et al. aus dem Jahre 2006 ergab für TIPS-Patienten eine Inzidenz der hepatischen Enzephalopathie von 29% über einen 14-Jahres-Abschnitt nach TIPS (Kochar et al. 2006). Njei et al. konnten in einer großen retrospektiven Studie nach TIPS-Anlage im Vergleich zur Therapie mittels vasoaktiver Medikation und Gummibandligatur bei akuter Varizenblutung kein erhöhtes Risiko für eine hepatische Enzephalopathie erkennen (Njei et al. 2017).

Bucsics et al. stellten bei 140 TIPS-Patienten kein vermehrtes Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie Grad II oder höher im Vergleich zur Aszitestherapie mit Parazentese und Albuminsubstitution fest (Bucsics et al. 2018).

1.5 | MR-Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bietet Möglichkeiten zur Visualisierung intracranieller Pathologien. Mittels der voxelbasierten Morphometrie (VBM) lassen sich lokale Hirnvolumenunterschiede darstellen. Zhang et al. zeigten bei Leberzirrhosepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden mit Hilfe der voxelbasierten Morphometrie (VBM) Areale

der grauen Substanz mit Hirnvolumenminderungen auf (Tabelle 3), wobei sich diese bei Leberzirrhosepatienten ohne HE in geringerer Ausprägung feststellen ließen. Im linken Lobus parietalis superior et inferior und der linken Capsula interna verdeutlichten sich die Volumenveränderungen mit zunehmendem Grad der HE. Zudem stellten sich die Volumenminderungen mit steigendem Child-Pugh-Score progredient dar (Zhang et al. 2012). Qi et al. bestätigten Zhang et al. hinsichtlich der Areale mit Volumenabnahme der grauen Substanz (Qi et al. 2013). Guevara et al. fanden durch VBM-Analyse bei Leberzirrhosepatienten im Vergleich zu gesunden Probanden multifokale, mit steigendem Child-Pugh-Score zunehmende Volumenminderungen der grauen Substanz (Tabelle 3). Des Weiteren konnten sie darstellen, dass Patienten mit einer äthyltoxischen Leberzirrhose gegenüber denen mit einer hepatitis-induzierten Leberzirrhose ein reduziertes Volumen der grauen Substanz im Bereich des Lobus occipitalis und des Lobus frontalis medialis sowie des Cerebellums und der Insel aufweisen, was auf einen zusätzlichen negativen Effekt des chronischen Alkoholkonsums auf das Hirnvolumen hinweist. Außerdem zeigte sich eine signifikante Aggravation der Volumenminderung der grauen Substanz bei Patienten mit HE in der Anamnese. Auch hier fand sich eine direkte Proportionalität zwischen Hirnvolumenverlust und Grad der HE (Guevara et al. 2011). Iwasa et al. untersuchten Patienten mit nicht-alkoholischer Leberzirrhose und fanden ebenfalls mittels VBM-Analyse multifokale Volumenverluste der grauen Substanz (Tabelle 3), welche sie mit dem Blutammoniaklevel und Ergebnissen des TMT-B negativ korrelieren konnten (Iwasa et al. 2012). Ahluwalia et al. verglichen Patienten mit alkoholbedingter und nicht-alkoholbedingter Leberzirrhose. Die Volumenverluste grauer Substanz (Tabelle 3) stellten sich bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose deutlicher dar (Ahluwalia et al. 2015).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden bereits die VBM von TIPS-Patienten im Hinblick auf alkoholische und nichtalkoholische Genese der Leberzirrhose mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Kongruent zu bereits durchgeführten Studien (Tabelle 3) stellte sich das allgemeine

Hirnvolumen im Vergleich zu gesunden Kontrollen präinterventionell bei allen Probanden reduziert dar. Der Volumenverlust bei äthyltoxischer Leberzirrhose war gravierender als bei Leberzirrhose anderer Genese und fand auch an teils differierenden Lokalisationen statt. Die Volumenminderung der grauen Substanz ließ sich bei Patienten mit äthyltoxischer Leberzirrhose in absteigender Ausprägung am cerebellären Kortex, im rechten Putamen, in der Amygdala, am Gyrus frontalis inferior und superior, am Gyrus fusiforme temporalis, am Frontalpol, am Gyrus praecentralis, am lateralen occipitalen Kortex und am Gyrus temporalis inferior nachweisen. Bei Leberzirrhose anderer Genese zeigten sich die Volumenverluste der grauen Substanz in absteigender Ausprägung im Putamen, im Hippocampus, am Gyrus frontalis inferior, in der Amygdala, am Frontal- und Temporalpol, am insulären Kortex und am Gyrus paracinguli (Seibt et al. 2015).

Tabelle 3 - VBM-Analyse: Volumenverluste der grauen Substanz bei Leberzirrhosepatienten

Autoren Hirnregion	Zhang <i>et al.</i>	Gueva ra <i>et al.</i>	Iwasa <i>et al.</i>	Ahluwal ia <i>et al.</i>	Chen <i>et al.</i>	Qi <i>et al.</i>	Seibt <i>et al.</i>
Ncl. caudatus	x				x	x	
Putamen	x	x			x	x	x
Amygdala	x					x	x
Gyrus temp. sup. et med.	x						
Gyrus front. sup.				x			x
Gyrus front. med.	x	x		x			
Gyrus front. inf.	x			x			x

Gyrus cinguli	x		x	x	
Precuneus		x		x	
Gyrus praecentr.		x	x	x	x
Gyrus postcentr.		x	x	x	
Gyrus fusiforme		x			x
Gyri occipitales		x			
Opercul.			x	x	
Hippocampus				x	x
Gyrus parahip.				x	
Gyrus supramar.				x	
Gyrus angularis				x	
Cerebellum	x	x		x	x
Lob. occ.		x			
Lob. front.				x	x
Lob. paracentr.					x
Lob. temp.					x
Frontalpol					x
Temporalpol					x
Lat. occ. Kortex					x
Inselkortex					x
Ant. Cingulus/ Paracingulus					x

Das Diffusion-Tensor-Imaging (DTI) ermöglicht die Darstellung der Diffusionsrichtung von Wassermolekülen und erstellt so Karten der Nervenfaservertrakte im Gehirn.

Ahluwalia et al. untersuchten zur Ermittlung der Fasertraktdichte der weißen Hirnsubstanz die fraktionelle Anisotropie (FA) und die mittlere Diffusivität (MD) von Leberzirrhosepatienten mittels DTI. Die FA zeigte sich im Bereich der Capsula externa, der Fasciculus longitudinalis anterior, das Corpus callosum, das Cingulum und der Fasciculus uncinatus erniedrigt, die MD erhöht. Die pathologischen Veränderungen waren bei Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose mit oder ohne HE gegenüber gesunden Probanden ausgeprägter. (Ahluwalia et al. 2015). Ähnliche Ergebnisse konnten Kumar et

al. aufzeigen (Kumar et al. 2008) (Tabelle 4). Bei Chen et al. hatten Patienten mit Leberzirrhose und minimaler HE eine global gesteigerte MD und eine verminderte FA im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose ohne HE. Betroffen waren der Lobus frontalis, parietalis, occipitalis und temporalis, die Capsula interna und das Corpus callosum. Zudem korrelierten die MD und die FA mit der Überlebenszeit (Chen et al. 2015).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden bereits die FA und MD von Leberzirrhose-Patienten im Hinblick auf alkoholische und nichtalkoholische Genese der Leberzirrhose mit gesunden Kontrollprobanden verglichen.

Kongruent zu Chen et al. stellte sich die Fasertraktdichte bei Leberzirrhose-Patienten mit HE im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Leberzirrhose-Patienten ohne HE im Bereich der langen Assoziationsfasern vor allem frontal und parietooccipital, im Verlauf der langen Projektionsfasern, entlang der Kommissurenfasern und des Tractus corticospinalis, in der Capsula interna und im Cerebellum reduziert dar (Seibt et al. 2015).

Eine verminderte Fasertraktintegrität und auch der Volumenverlust grauer Substanz korrelierten mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistung (Kumar et al. 2008, Garcia-Garcia et al. 2017).

Tabelle 4 - Veränderungen der FA und der MD bei Leberzirrhosepatienten
 FA=fraktionelle Anisotropie, MD= mittlere Diffusivität

Autor	FA erniedrigt	MD erhöht
Qi et al.	Corpus callosum, Capsula interna und externa, Cingulum, Tractus corticospinalis, Fasciculus longitudinalis superior, posteriore Corona radiata	Corpus callosum, Capsula interna und externa, Cingulum, Tractus corticospinalis, Fasciculus longitudinalis superior, Corona radiata. Fasciculus fronto-occipitalis inferior,

		Fornix, Pedunculus cerebellaris medialis
Kumar <i>et al.</i>	Capsula externa, Fasciculus longitudinalis anterior, Corpus callosum, Cingulum, Fasciulus uncinatus	Capsula externa, Fasciculus longitudinalis anterior, Corpus callosum, Cingulum, Fasciulus uncinatus
Chen <i>et al.</i>	Lobus frontalis, parietalis, occipitalis und temporalis, Capsula interna, Corpus callosum	Lobus frontalis, Corpus callosum
Seibt <i>et al.</i>	lange Assoziationsfasern (vor allem frontal und parietooccipital), lange Projektionsfasern, Kommissurenfasern, Capsula interna, Cerebellum, Tractus corticospinalis	lange Assoziationsfasern (vor allem frontal und parietooccipital), lange Projektionsfasern, Kommissurenfasern, Capsula interna, Cerebellum, Tractus corticospinalis

1.6 | Fragestellung

Aus der dargelegten Problematik zur kognitiven Einschränkung von Leberzirrhose-Patienten durch die hepatische Enzephalopathie und den erwiesenen Hirnsubstanzverlust ergeben sich für die vorliegende Studie folgende Fragen im Hinblick auf eine TIPS-Implantation bei portaler Hypertension:

1. Verschlechtert sich die kognitive Performance von Leberzirrhose-Patienten nach TIPS-Anlage?

2. Ist ein bereits bestehender Hirnvolumen- und Fasertraktverlust bei Leberzirrhose-Patienten nach TIPS-Anlage progredient?

2 | PATIENTEN UND METHODEN

2.1 | Patienten

In die Studie wurden initial 50 teilnahmewillige Patienten der Abteilung Gastroenterologie des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock eingeschlossen, welche zwischen März 2013 und Januar 2015 mit einer Indikation zur Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts stationär aufgenommen wurden. Als Studienausschlusskriterien galten ein Patientenalter unter 18 oder über 75 Jahren, eine Betreuungspflichtigkeit, eine Schwangerschaft, eine Lebenserwartung unter einem Jahr (z. B. durch konsumierende Erkrankungen) und Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung wie magnetische Implantate, Tinnitus oder Klaustrophobie. Vor Einschluss in die Studie wurden die Patienten über den Studieninhalt und -ablauf sowie über die MRT-Untersuchung aufgeklärt und bestätigten anschließend ihre Einwilligung per Unterschrift. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Rostock geprüft und bestätigt. Die psychometrischen Tests, die Magnetresonanztomographie des Kopfes und die laborchemischen Untersuchungen wurden ein bis zwei Tage vor TIPS-Anlage sowie sechs Monate, zwölf Monate und 24 Monate nach TIPS-Anlage durchgeführt. Aufgrund von Mortalität, Incompliance, Rücktritt von der Einwilligung zur Studienteilnahme oder zwischenzeitlicher Lebertransplantation konnten nach zwei Jahren noch zehn Patienten (drei weibliche und sieben männliche) im Alter von 46 bis 67 Jahren im Follow-Up untersucht werden. Bei acht Patienten (zwei weibliche, sechs männliche) war ein chronischer Alkoholmissbrauch Auslöser der Leberzirrhose. Ein Patient hatte zusätzlich zu einem stattgehabten Alkoholabusus antimitochondriale Antikörper vom Typ M2 (Primäre Biliäre Zirrhose). Bei einer Patientin blieb die Ätiologie der Leberzirrhose kryptogen.

2.2 | Psychometrische Tests

Zur Beurteilung der kognitiven Performance wurden die Patienten einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie unterzogen. Das psychologische Assessment erfolgte anhand folgender Tests: Logisches Gedächtnis I und II (LG I und II) zur Überprüfung der Gedächtnisleistung, Trail-Making-Test A und B zur Einschätzung der Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A) und zusätzlich der kognitiven Flexibilität (TMT B), Gemeinsamkeiten finden (GF) zur Bewertung des Sprachverständnisses, Liniennachfahrttest (LNT) zur Beurteilung der visuell-motorischen und visuell-räumlichen Fähigkeiten sowie der TAP-Tests Alertness mit und ohne Warnton (TAP AoW und TAP AmW) und der Geteilte Aufmerksamkeit (TAP GA) zur Beurteilung der Wachsamkeit und Reaktionsfähigkeit sowie der Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit/ Dual-Tasking. Zur Auswertung wurden alters- und geschlechtsspezifische Standardwerte (z-Scores) mit Mittelwert 0 und Standardabweichung 1,5 aus normativen Testrohwerten ermittelt bzw. an unteren Grenznormwerten (LNT) gemessen und die Ergebnisse der Patienten jeweils vor und zwei Jahre nach der TIPS-Anlage verglichen.

2.2.1 | LOGISCHES GEDÄCHTNIS I UND II (LG I UND II)

Zur Feststellung der auditiven Gedächtnisleistung der Patienten wurden nach der Wechsler-Memory-Scale (Wechsler 2008) zwei Geschichten, eine mit 14 und eine mit 25 zu erinnernden Fakten, vorgelesen (Abbildung A1 und A2). Die kürzere Geschichte wurde vor Darbietung der längeren Geschichte zweimal präsentiert. Jeweils direkt im Anschluss sollten beide Geschichten vom Patienten nacherzählt werden (LG I). Zur Prüfung des Langzeitgedächtnisses wurde nach circa 20 Minuten nochmals nach den erinnerlichen Fakten beider Geschichten gefragt (LG II). Pro richtigen Fakt gab es einen Punkt.

2.2.2 | TRAIL-MAKING-TEST A UND B (TMT A & B)

Beide Tests gehörten zunächst zur Army individual test battery und wurden in die Halsted-Reitan-Testbatterie aufgenommen (Army individual test battery 1944, Reitan und Wolfson 1985). Beide Tests sind zudem Teil des Portosystemic Encephalopathy Syndrome Tests.

Beim Zahlenverbindungstest A sollten die Patienten die auf einem DIN-A4-Blatt verstreuten Zahlen von 1 bis 25 mit einer Linie in aufsteigender Reihenfolge verbinden (Abbildung A3). Die Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit konnten so untersucht werden. Mit dem Zahlenverbindungstest B wurden zudem die Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit und die kognitive Flexibilität untersucht. Dazu sollten die Patienten die Zahlen von 1 bis 13 und die Buchstaben A bis H alterierend in aufsteigender Reihenfolge mit einer Linie verbinden (Abbildung A4). Es wurde jeweils die Bearbeitungsgeschwindigkeit gemessen. Für den TMT A standen den Patienten maximal 180 Sekunden und für den TMT B maximal 300 Sekunden zur Verfügung.

2.2.3 | GEMEINSAMKEITEN FINDEN (GF)

Der Test 'Gemeinsamkeiten finden' (Abbildung A5) ist ein Untertest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests. Zur Überprüfung des Sprachverständnisses wurden den Patienten Wortpaare dargeboten, zu denen sie jeweils eine Gemeinsamkeit finden sollten (z. B. Klavier und Trommel = Musikinstrumente). Die Worte waren Gegenstände oder abstrakte Begriffe. Es wurden pro Antwort 0 bis 2 Punkte nach einem Auswertungsschema des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests vergeben (Wechsler 2008). Nach vier falsch oder nicht gelösten Aufgaben in Folge wurde der Test abgebrochen.

2.2.4 | LINIENNACHFAHRTEST (LNT)

Der Liniennachfahrttest (Abbildung A6) ist Teil des Portosystemic Encephalopathy Syndrome Tests und lässt Aussagen über die visuell-motorischen und visuell-räumlichen Fähigkeiten der Patienten zu. Die Aufgabe der Patienten war es, ein gewundenes, 5 mm breites Doppelliniensystem in möglichst kürzester Zeit mit einem Stift abzufahren, ohne dabei über die Linien zu zeichnen. Bewertungskriterien sind hier zum einen die benötigte Bearbeitungszeit und zum anderen wie oft die Linie übermalt wurde, wobei hier 0 Fehler als normal anzusehen sind (Kuntz und Kuntz 2008).

Normwerte zur Bearbeitungsgeschwindigkeit (Weissenborn et al. 2001):

Tabelle 5 - Untergrenzen der Normbereiche des Liniennachfahrttests (die Untergrenze des Normbereichs entspricht jeweils dem Mittelwert abzüglich der zweifachen Standardabweichung)

Alter	40 – 44 J.	45 – 49 J.	50 – 54 J.	55 – 59 J.	60 – 64 J.	65 – 69 J.
LNT-t (s)	162,6	171,0	179,5	188,1	196,9	205,9

2.2.5 | DIE TAP-TESTS

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) ist ein von Peter Zimmermann und Bruno Fimm entwickeltes computergestütztes Testsystem zur Prüfung verschiedener Aufmerksamkeitsfunktionen: allgemeine Wachsamkeit, Aktivität des Arbeitsgedächtnisses, Geschwindigkeit der Blickrichtungsänderung, Fähigkeit zur multimodalen Verknüpfung, Langzeitkonzentrationsvermögen, aufmerksamkeits-bezogene Flexibilität, abgetastetes Gesichtsfeld, geteilte Aufmerksamkeit, Fähigkeit zur selektiven Reaktion, Neigung zur Interferenz, Fähigkeit zur verdeckten Aufmerksamkeitsverschiebung und Vigilanz (Zimmermann und Fimm 2007). Um die Belastung der Patienten möglichst gering zu halten, wurden aus den

zwölf TAP-Untertests die Alertness bzw. Wachsamkeit und die Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit untersucht.

Zur Prüfung der Alertness wurde die Reaktionszeit unter zwei Testbedingungen mit je zwei Durchläufen gemessen: Zur Beurteilung der intrinsischen Alertness sollte zunächst bei Erscheinen eines Kreuzes in der Mitte des Computerbildschirms möglichst schnell eine vor dem Patienten liegende Taste gedrückt werden (TAP AoW). Um die Steigerung der Reaktionsbereitschaft zu untersuchen, kam anschließend zum optischen Reiz (Kreuz) ein vorgeschalteter akustischer Hinweisreiz (Warnton) hinzu, wobei die Zeit zwischen der Darbietung beider Reize variierte und erst bei Erscheinen des Kreuzes die Taste betätigt werden sollte (TAP AmW). Dieser Teilttest dauerte circa fünf Minuten. Um einen Ermüdungseffekt zu vermeiden wurden die vier Testabschnitte im ABBA-Design (1. AoW, 2. AmW, 3. AmW, 4. AoW).

Zur Prüfung der Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit (TAP GA) wurde den Patienten ein Gitter aus 4 x 4 Punkten dargeboten, auf dem neun kleine Kreuze kontinuierlich die Position wechselten. Sobald diese Kreuze dabei ein Quadrat mit der kleinstmöglichen Fläche bildeten, sollte die Taste betätigt werden. Zudem wurden während des gesamten Tests zwei Warntöne unterschiedlicher Frequenz eingespielt. Folgten zwei Töne gleicher Frequenz direkt aufeinander, sollte ebenfalls die Taste gedrückt werden. Dieser Test zur Überprüfung der Dual-Tasking-Fähigkeit dauerte circa sechs Minuten. Jeweils vorgeschaltet, wurde ein kurzer Probetest durchgeführt. Die TAP-Tests erfolgten an einem IBM-kompatiblen Laptop auf MS-DOS-Ebene. Die TAP-Tests konnten aufgrund eines Hardwarefehlers bei einem Patienten vor TIPS-Anlage nicht durchgeführt werden, weshalb auch im 2-Jahres-Follow-Up dessen Testergebnisse nicht berücksichtigt wurden.

2.2.6 | STATISTISCHE ANALYSE

Hinsichtlich der neuropsychologischen Daten wurden Standardwerte (z-Werte) mit dem Mittelwert 0 und der Standardabweichung 1 aus neuropsychologischen Testrohkernen ermittelt, basierend auf dem

testspezifischen Alter und den geschlechtsspezifisch angepassten normativen Daten. Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programm RStudio 0.99.902. Um den für den jeweiligen Datensatz passenden Signifikanztest zu bestimmen, wurden die Varianzen der Daten mittels Shapiro-Wilk-Test oder Fligner-Killeen-Test und die Verteilungen der Datenpunkte mit Hilfe des Fisher-Tests ermittelt. Die Signifikanz von normalverteilten Daten mit gleichen Varianzen wurde durch den parametrischen Welch two-sample t-Test berechnet, während bei ungleichen Varianzen oder nicht-normalverteilten Daten der Wilcoxon-Rangsummentest bzw. der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test Anwendung fand. Als signifikant unterschiedlich werden Datensätze betrachtet, bei denen der p-Wert $p < 0,05$ (*) betrug. Für die Beurteilung stark signifikant wurde die Grenze $p < 0,01$ (**) festgelegt. Zur Darstellung und Veranschaulichung der Daten wurden Box-Whisker-Plots verwendet.

2.3 | MRT-Daten

2.3.1 | DATENAKQUISITION

Die Magnetresonanztomographie des Kopfes wurde am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Rostock an einem 3 Tesla Magnetom Verio Scanner (Siemens/Erlangen) unter Nutzung einer 32-Kanal-Kopfspule durchgeführt. Die Diffusionsbildgebung mit Fiber-Tracking fand mit folgenden Merkmalen statt: 30 Gradientenrichtungen, 2 mm isotrop, b-Wert 1000, iPAT-Faktor 2, 12 Minuten Akquisitionsdauer. Zudem wurden eine hochauflösende T1-Sequenz in sagittaler Ebene (TA = 9:20 min., TR/TE = 2.500ms/4.82 ms, field of view = 256 x 256 mm², matrix = 256 x 256, Flipwinkel = 7°, Schichtdicke = 1.0 mm) erstellt. Zum Ausschluss grober anatomischer Pathologien wurde zudem eine FLAIR-

Sequenz und eine blutsensitive T2* Gradientenechosequenz akquiriert. Die Untersuchungszeit betrug etwa 45 Minuten.

2.3.2 | DIFFUSION-TENSOR-IMAGING (DTI)

Bei der DTI, einer Weiterführung des Diffusion-Weighted-Imaging (DWI), bedient man sich der Brownschen Molekularbewegung von Wassermolekülen. Die Signalstärke hängt von der mittleren Strecke ab, die diese pro Zeit durch die Wasserselbstdiffusion zurücklegen. Der Signalverlust ist umso höher, je schneller sich die Moleküle in Richtung des angelegten MRT-Gradientenfeldes bewegen. Wird die Richtung dieses Feldes systematisch verändert, kann man die größte Signal-minderung beobachten, wenn die Gradientenrichtung parallel zu röhrenförmigen Strukturen, z. B. Nervenfasern, steht, in denen sich die Moleküle nur anisotrop ausbreiten können. Das Maß für die Anisotropie der Diffusion wird als fraktionale Anisotropie (FA) angegeben, diese kann zwischen 0 und 1 liegen. Ein FA-Wert von 0 bedeutet ungerichtete (isotrope) Diffusion im Gewebe (freies Wasser), ein FA-Wert von 1 hingegen streng gerichtete (anisotrope) Diffusion in nur eine Richtung (entlang einer undurchlässigen Röhre parallel zum Gradientenfeld). Betrachtet man ein Voxel in der weißen Hirnsubstanz, in dem nur parallel verlaufende Nervenfasern mit unversehrter Myelinscheide abgebildet werden, entlang derer sich die Wassermoleküle bewegen können, so ergibt sich ein hoher FA-Wert. Der FA-Wert ist außerdem abhängig von der Faserdichte im Voxel und vom Durchmesser des Axons. Wenn in einem Voxel Nervenfasern in mehrere Richtungen verlaufen, würde sich keine gemittelte Vorzugsrichtung ergeben, weshalb die Diffusion in mindestens sechs Richtungen quantitativ bestimmt wird. Die Richtungsabhängigkeit der Diffusion wird dann als Tensor (mehrdimensionale Matrix) beschrieben. Je mehr Richtungen ermittelt werden, desto genauer kann die Geometrie der die Diffusion einschränkenden Strukturen bestimmt werden. Aus der relativen Orientierung von Diffusionsrichtungen in benachbarten Voxeln kann so der Verlauf von Nervenfaserbündeln

rekonstruiert werden (Weishaupt et al. 2014). Die mittlere Diffusivität (MD) ist das arithmetische Mittel der Eigenwerte des Tensors und lässt Aussagen zur Beweglichkeit der Wassermoleküle im untersuchten Bereich zu. Der Wert ist im Liquor am höchsten und in der weißen Substanz am niedrigsten. Ist die MD im Hirnparenchym erhöht, deutet dies auf eine gestörte Integrität des Gewebes hin.

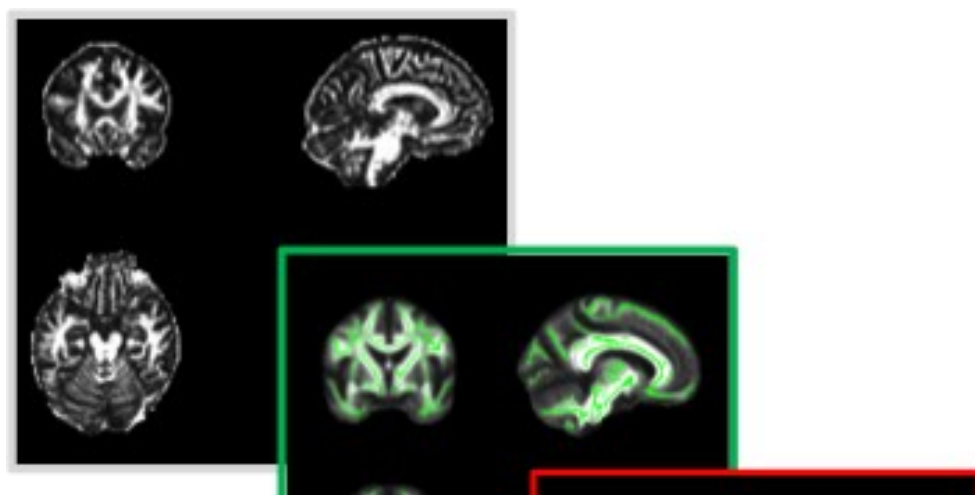


Abbildung 3 - Beispieldarstellung der fraktionellen Anisotropie als Maß der Gerichtetheit/Exzentrizität weißer Fasertrakte

Legende: grauer Rahmen: FA-Karte basierend auf Diffusion-Tensor-Model,
grüner Rahmen: mittlere FA-Karte und Skelett, roter Rahmen: voxelbasierte Statistik

2.3.3

Durch die VBM lässt sich die Hirnstruktur quantitativ erfassen. Dazu wird voxelweise das Hirnparenchym auf die Wahrscheinlichkeit von grauer oder weißer Substanz sowie Liquor analysiert. Das durch Koordinaten lokal definierte Vorkommen von beispielsweise grauer Substanz kann dann zwischen den Patienten verglichen werden, sofern hochauflösende Bilder im selben stereotaktischen Raum existieren. Dazu wird eine Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MP-RAGE) Sequenz mit einer Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm akquiriert. Die Kippung erfolgt parallel der

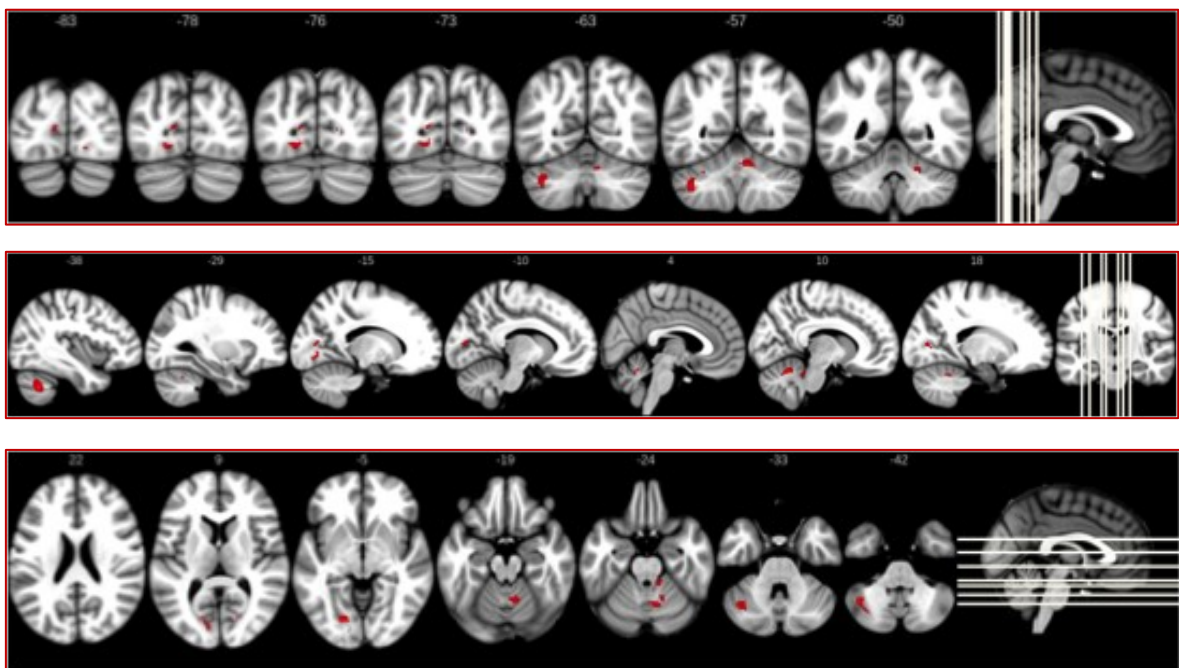


Abbildung 4 - Beispieldarstellung von Volumenunterschieden in der VBM-Analyse

Legende: rote Markierungen zeigen Areale mit Volumenverlust an

Verbindungsline zwischen der vorderen und der hinteren Kommissur.

2.3.4 | DATENVERARBEITUNG

Die T1-MPRAGE-Daten wurden mittels Statistical Parametric Mapping (SPM8, Wellcome Trust Center for Neuroimaging) und der SPM8 Toolbox Voxel-Based-Morphometry (VBM8, Structural Brain Mapping Group, Kliniken für Neurologie und Psychiatrie, Universität Jena) vorverarbeitet. Die MRT-Daten wurden durch die tissue prior free segmentation routine der VBM8-toolbox automatisch in graue und weiße Substanz sowie Liquor cerebrospinalis

segmentiert. Die sich ergebenden Daten für jeden Patienten wurden mittels Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL)-Algorithmus unter Bewahrung der lokalen Volumenunterschiede in ein Standardhirn, den standardisierten stereotaktischen Koordinatenraum Montreal Neurological Institute Template (MNI Template) und den Talairach Daemon übertragen (Ashburner 2008, Lancaster et al. 2000). Anschließend können die Gehirne voxelweise verglichen werden. Dafür wurden die entstandenen Bilder mit einem Gaußkernel von 8 mm geglättet. Die DTI-Datensätze wurden mit dem Programm FMRIB Software-Library (FSL, Oxford Center for functional MRI of the brain, Oxford, UK) verarbeitet. Es wurde ein Diffusions-Tensor-Modell an jedem Voxel angebracht und anschließend die fraktionelle Anisotropie (FA) und die mittlere Diffusivität (MD) berechnet.

Für die statistische Auswertung der weißen Substanz (DTI-Daten) wurde die Tract-based Spatial Statistic (TBSS) mit einem Schwellenwert von $FA > 0,2$ für das mittlere FA-Skelett verwendet. Für mehrere Vergleiche wurde mit der FWE-Methode kontrolliert ($p < 0,05$).

Hinsichtlich der VBM-Analysen wurde die T-Statistik angewandt. Der Schwellenwert für T wird bei 3,35 (d.f.=34) festgelegt mit $p < 0,0001$ (unkorrigiert).

Für die Mindestclustergröße werden 50 Voxel bestimmt. Die Effektgröße der Mittelwertunterschiede wurde mittels Cohen's d errechnet.

2.4 | Paraklinik

Die zu beiden Untersuchungszeitpunkten von jedem Patienten gewonnenen Blutproben wurden am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Rostock analysiert.

2.4.1 | CHILD-PUGH-SCORE UND MELD-SCORE

Es wurden die für den Child-Pugh-Score (Albumin, Bilirubin, INR) und den MELD-Score (Bilirubin, Kreatinin, INR) relevanten Laborwerte bestimmt.

Das Hämoglobinabbauprodukt Bilirubin wird in der Leber an Glucuronsäure konjugiert und ist somit wasserlöslich. Bei der Leberzirrhose können sowohl die Bilirubinaufnahme in die Zelle, die Bilirubinkonjugation sowie dessen Sekretion gestört sein und eine Serum-Bilirubinerhöhung nach sich ziehen (Silbernagl 2005). Der Normwert des Gesamtserumbilirubins liegt $< 1,2$ mg/dl.

Im Rahmen der Leberzirrhose deutet eine Erhöhung des Serumkreatinins auf die Entwicklung eines hepatorenenalen Syndroms hin. Aufgrund einer sich durch die Aszitesentstehung ergebenden Hypovolämie erfolgt eine Sympathikus-aktivierung mit konsekutiver Minderperfusion der Nieren und darauffolgender Senkung der glomerulären Filtrationsrate (Silbernagl 2005). Das Kreatinin sollte nicht $> 1,5$ mg/dl sein.

Bei Leberzirrhotikern sind eine Hypalbuminämie, bedingt durch die verminderte Albuminsynthese in der Leber und den daraufhin sinkenden onkotischen Druck im Blut sowie der erhöhte portalvenöse Druck verantwortlich für die Entstehung eines Aszites. Die Albuminkonzentration sollte einen Wert von 3,5-5,5 g/dl nicht unterschreiten (Silbernagl 2005, Löffler 2001).

Die International Normalized Ratio (INR) ist ein auf Basis der Thromboplastinzeit bestimmter Parameter zur Beurteilung der Funktionalität des extrinsischen Blutgerinnungssystems. Da die beteiligten Blutgerinnungsfaktoren V, VII und X in der Leber gebildet werden, sinkt deren Konzentration im Blutplasma bei Vorliegen einer Leberzirrhose aufgrund verringerter Syntheseleistung (Silbernagl 2005). Eine INR zwischen 0,85 und

1,27 liegt im Normbereich. Ein Wert darüber spricht für eine verlängerte, ein Wert darunter für eine verkürzte Gerinnungszeit. Im Rahmen einer Leberzirrhose ist diese oft verlängert.

2.4.2 | MARKER FÜR DIE LEBERFUNKTION

2.4.2.1 | Ammoniak

Ammoniak wird im Rahmen des Harnstoffzyklus in den Mitochondrien und im Zytosol der Leberzellen zu Harnstoff umgewandelt und dann mit dem Harn ausgeschieden. Durch Leberzellnekrosen im Rahmen der Zirrhose ist diese Stoffwechselfunktion eingeschränkt. Zudem wird durch den TIPS ein Großteil des zu verstoffwechselnden Blutes und damit auch Ammoniak an der Leber vorbeigeführt. Ammoniak spielt eine wesentliche Rolle bei der Ausbildung einer hepatischen Enzephalopathie. Die Normwerte für Ammoniak im Vollblut liegen bei Frauen zwischen 25 und 94 µg/dl (14,09-55,19 µmol/l) und bei Männern zwischen 19 und 82 µg/dl (11,15-48,15 µmol/l).

2.4.2.2 | Pseudocholinesterase

Die Pseudocholinesterase (PSE) bzw. Acylcholinacylhydrolase ist ein Enzym (alpha-Glycoprotein) zur Katalyse der Hydrolyse von Esterverbindungen in cholinischen und aliphatischen Estern. Es wird in Hepatozyten synthetisiert und dann in das Blutplasma abgegeben. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose ist die Pseudocholinesterase aufgrund der Leberzelluntergänge erniedrigt und dient somit als ein spezifischer Indikator zur Beurteilung der Synthesefunktion der Leber (Ogunkeye und Rolunga 2006). Die Normwerte liegen für Männer zwischen 4,6 und 11,5 kU/l und für Frauen zwischen 3,9 und 10,8 kU/l.

2.4.3 | MARKER FÜR ALKOHOLKONSUM

2.4.3.1 | Carbohydrat-defizientes Transferrin

Zur Beurteilung des mittelfristigen Alkoholkonsums der Patienten erfolgte die Bestimmung des Carbohydrat-defizienten Transferrins (CDT) (Bell et al. 1993, Salaspuro 1999). Unter dem Begriff CDT werden die vor allem in Hepatozyten produzierte Asialo-, Monosialo- und Disialoisoformen des mikroheterogenen Eisentransportglycoproteins Transferrin subsummiert. Bei einem Alkoholkonsum von > 60 g/Tag über zwei Wochen steigt der prozentuale Anteil des CDT am Gesamttransferrin an und ist bei Abstinenz noch etwa zwei bis vier Wochen erhöht, abhängig von der Menge des vorangegangenen Alkoholkonsums (Stibler 1991, Arndt 2001). Die Halbwertszeit des CDT beträgt 14 bis 17 Tage. Anteilige CDT-Werte am Gesamttransferrin bis 1,3 % sind normal. Das CDT gilt als spezifischer (83,6% bis 94,2% für Männer, 91,9% bis 96,9% für Frauen) Parameter zur Beurteilung des Alkoholkonsums (Allen et al. 1999, Hock et al. 2005, Arndt 2001, Sillanaukee und Olsson 2001).

2.4.3.2 | Gamma-Glutamyltransferase

Des Weiteren erfolgte die Bestimmung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT). Sie ist ein membranständiges Enzym, welches in der Leber, der Niere, dem Pankreas, der Milz und dem Dünndarm vorkommt. Die wichtigste Funktion ist der Transport von Aminosäuren in die Zelle. Werte < 60 U/l bei Männern und < 40 U/l bei Frauen sind normal. Die GGT kann z. B. durch Leberzellschädigungen erhöht sein und gilt somit als alleiniger Marker für Alkoholmissbrauch mit einer Sensitivität von etwa 50% und einer Spezifität von etwa 85% als nicht ausreichend sicher. Durch zusätzliche Betrachtung des CDT-Wertes wird eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 95% für die Detektion von Alkoholmissbrauch erreicht (Tavakoli et al. 2011). Nach Beendigung oder Reduktion des Alkoholkonsums sind noch etwa zwei bis sechs Wochen erhöhte GGT-Werte zu erwarten.

2.4.3.3 | Mean Corpuscular Volume

Das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) von Erythrozyten ist ein Marker für chronischen Alkoholmissbrauch. In Zusammenschau mit CDT- und GGT-Werten können Spezifitäten und Sensitivitäten von 88% bis 95% in Hinblick auf Alkoholmissbrauch erreicht werden. Einzeln betrachtet kann lediglich eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 85% angenommen werden. (Tavakoli et al. 2011, Andresen-Streichert et al. 2018). Das MCV ist ab dem Zeitpunkt einer Alkoholkarenz noch für 8 bis 16 Wochen erhöht.

3 | ERGEBNISSE

3.1 | Psychometrische Tests vor und nach TIPS

3.1.1 | LOGISCHES GEDÄCHTNIS I (LG I)

In der initialen Testung erreichten neun Patienten z-Werte in einem Intervall von - 2,33 bis 2,33 (Tabelle A4). Der resultierende Mittelwert betrug -0,06 ($\pm 1,45$) / Median -0,333 (Abbildung 5). Zwei Jahre nach TIPS-Anlage stellten sich diese Patienten mit einem z-Wert zwischen 1,0 und 3,0 sowie einem Mittelwert von 1,74 ($\pm 0,57$) / Median 1,667 vor (Tabelle A4, Abbildung 5). Der Unterschied zwischen den Datensätzen t0 (präinterventionell) und t1 (zwei Jahre postinterventionell) zeigt eine starke Signifikanz von $p=0,009$ (Abbildung 5). Ein Patient lehnte diesen Test in der Nachkontrolle ab, weshalb sein Testergebnis zum Zeitpunkt t0 aus der statistischen Analyse ausgeschlossen wurde.

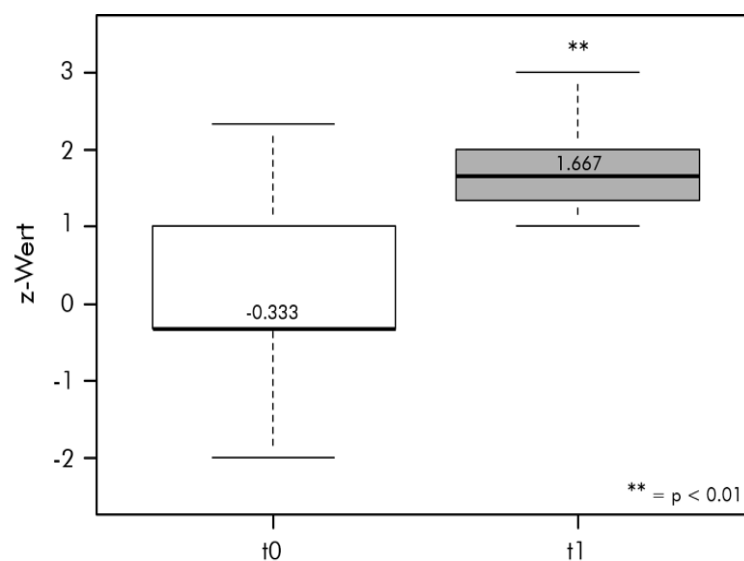


Abbildung 5 - Logisches Gedächtnis I vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS.

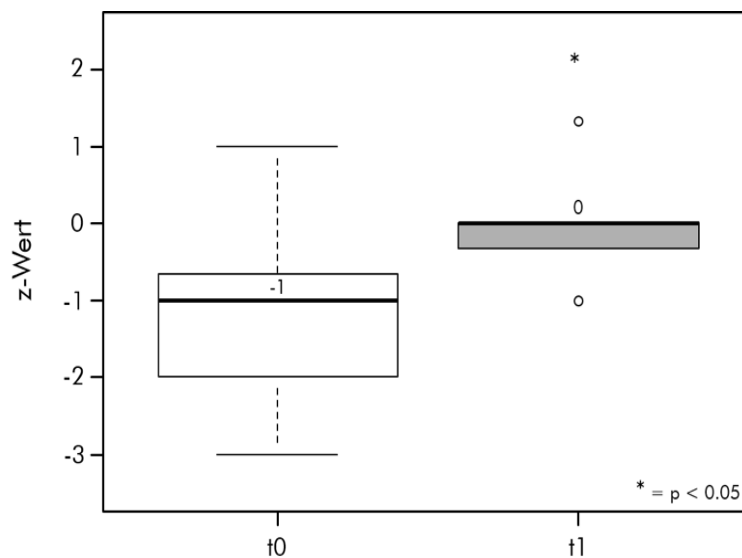
Legende: z-Werte zum Zeitpunkt t0 und t1.

**= $p < 0,01$ mittels Wilcoxon-Rangsummentest ermittelt (n=9)

3.1.2 | LOGISCHES GEDÄCHTNIS II (LG II)

Vor der TIPS-Anlage erreichten neun Patienten einen z-Wert zwischen -3,0 und -0,66 (Tabelle A5). Der Mittelwert betrug vor TIPS -1,23 ($\pm 1,27$) / Median -1 (Abbildung 6). In der Nachkontrolle ließen sich für die Patienten z-Werte zwischen -1,0 und 1,33 mit einem Mittelwert von -0,07 ($\pm 0,62$) / Median 0 errechnen (Tabelle A5, Abbildung 6). Der Unterschied zwischen den Datensätzen t0 und t1 ist mit $p=0,0391$ signifikant (Abbildung 6). Ein Patient lehnte diesen Test in der Nachkontrolle ab, weshalb sein Testergebnis zum Zeitpunkt

Analyse



t0 aus der statistischen

ausgeschlossen wurde.

*Abbildung 6 - Logisches Gedächtnis II vor (t0) und zwei Jahre (t1)
nach TIPS.*

Legende: z-Werte zum Zeitpunkt t0 und t1.

*= $p < 0.05$ mittels Wilcoxon-Rangsummentest ermittelt

(n=9)

3.1.3 | TRAIL-MAKING-TEST A (TMT A)

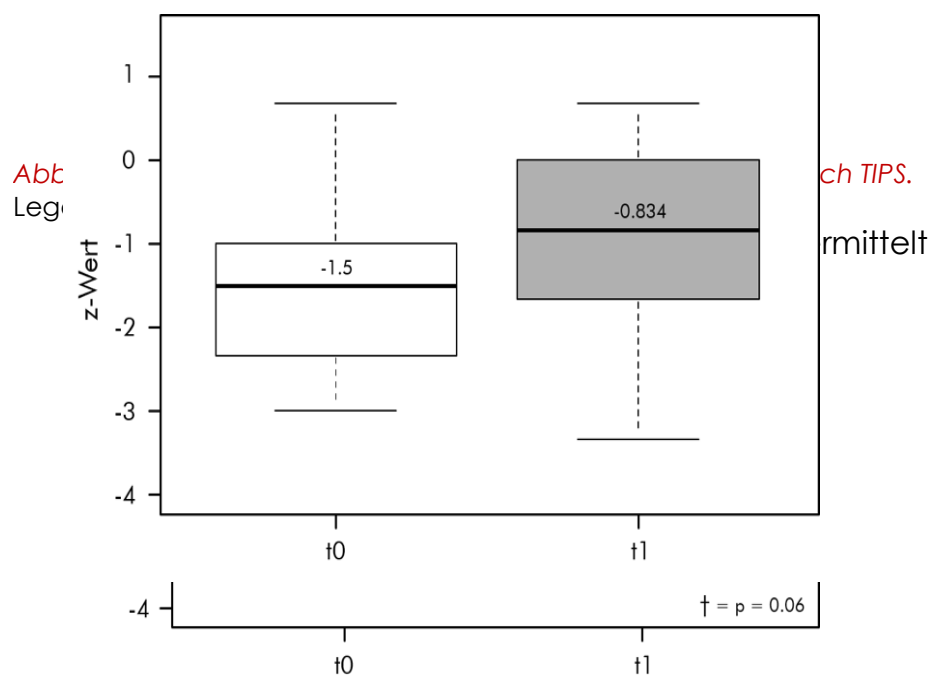
Präinterventionell schnitten neun Patienten mit z-Werten zwischen -3,3 und 0,91 ab (Tabelle A2). Der Mittelwert lag vor TIPS-Anlage bei unterdurchschnittlichen -1,68 ($\pm 1,5$) / Median -1,08 (Abbildung 7). Zwei Jahre postinterventionell erzielten die Patienten z-Werte zwischen -3,3 und 0 (Tabelle A2). Der Mittelwert betrug -1,01 ($\pm 1,07$) / Median -0,412 (Abbildung 7). Der Unterschied zwischen den Datensätzen t0 und t1 ist mit $p = 0,17$ nicht signifikant (Abbildung 7). Ein Patient lehnte diesen Test in der Verlaufskontrolle ab, weshalb sein Testergebnis zum Zeitpunkt t0 aus der statistischen Analyse ausgeschlossen wurde.

Abbildung 7 - Trail-Making-Test A vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS.



3.1.4 | TRAIL-MAKING-TEST B (TMT B)

Neun Patienten konnten vor TIPS z-Werte zwischen -3,3 und 0,36 erreichen (Tabelle A3). Der Mittelwert lag bei -2,2 ($\pm 1,17$) / Median -2,54 (Abbildung 8). Zwei Jahre nach TIPS-Anlage konnten die Patienten z-Werte zwischen -3,3 und 0,81 erlangen (Tabelle A3). Der Mittelwert betrug in der Nachkontrolle -1,14 ($\pm 1,17$) / Median -0,613 (Abbildung 8). Der Unterschied zwischen den Datensätzen t0 und t1 ist mit $p=0,06$ nicht signifikant (Abbildung 8). Ein Patient lehnte diesen Test in der Nachkontrolle ab, weshalb sein Testergebnis zum Zeitpunkt t0 aus der statistischen Analyse ausgeschlossen wurde.



3.1.5 | GEMEINSAMKEITEN FINDEN (GF)

Vor der TIPS-Anlage wurden von zehn Patienten z-Werte zwischen -3,0 und -0,66 mit einem Mittelwert von -1,5 ($\pm 1,08$)/ Median -1,5 berechnet (Tabelle A6, Abbildung 9). Zwei Jahre nach TIPS-Anlage erzielten die Patienten z-Werte zwischen -3,33 und 0,66 mit einem Mittelwert von -0,93 ($\pm 1,3$)/ Median -0,834 (Tabelle A6, Abbildung 9). Der Unterschied zwischen den Datensätzen t0 und t1 ist mit $p=0,27$ nicht signifikant (Abbildung 9).

Abbildung 9 - Gemeinsamkeiten finden vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS.

Abbildung 9 - Gemeinsamkeiten finden vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS.

3.1.6 | LINIENNACHFAHRTEST (LNT)

Der Median der Bearbeitungsgeschwindigkeit von neun Patienten zum Zeitpunkt t0 war 171 Sekunden (Tabelle A7 und Abbildung 10a). Es wurden dabei durchschnittlich 2,2 Fehler gemacht (Median=0) (Abbildung 10b). Zum Zeitpunkt t1 lag der Median der Bearbeitungsgeschwindigkeit bei 99 Sekunden und die durchschnittliche Fehleranzahl betrug 1,4 (Median=0) (Abbildung 10 a und b, Tabelle A7). Der Unterschied zwischen den Datensätzen t0 und t1 ist sowohl bezüglich der Bearbeitungsgeschwindigkeit

($p=0,13$) als auch der Fehleranzahl ($p=0,16$) nicht signifikant (Abbildung 10 a und b). Die Entwicklung der Patienten über den Analysenzeitraum wurde durch Veränderungen der Bearbeitungszeit (ΔZeit) und der Fehleranzahl (ΔFehler) berechnet. Ein negativer Δ -Wert deutet auf eine Verschlechterung, ein positiver Δ -Wert auf eine Verbesserung hin. Die Mediane der Veränderungen liegen im positiven Bereich (Bearbeitungszeit=12 Sekunden, Anzahl Fehler=1). Allerdings konnten keine signifikante Verbesserung festgestellt werden (Bearbeitungszeit $p=0,075$, Anzahl Fehler $p=0,17$).

Eine Patientin zeigte nach einem zwischenzeitlichen Mediateilinfarkt im Follow-Up Einschränkungen der Feinmotorik. Im Vergleich zu t_0 benötigte die Patientin zur Bearbeitung des LNT länger und machte mehr Fehler (Tabelle A7), sodass die erhobenen Daten von beiden Messzeitpunkten aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Die übrigen Patienten zeigten zum Zeitpunkt t_1 Bearbeitungs-geschwindigkeiten im Normbereich (Tabelle A7).

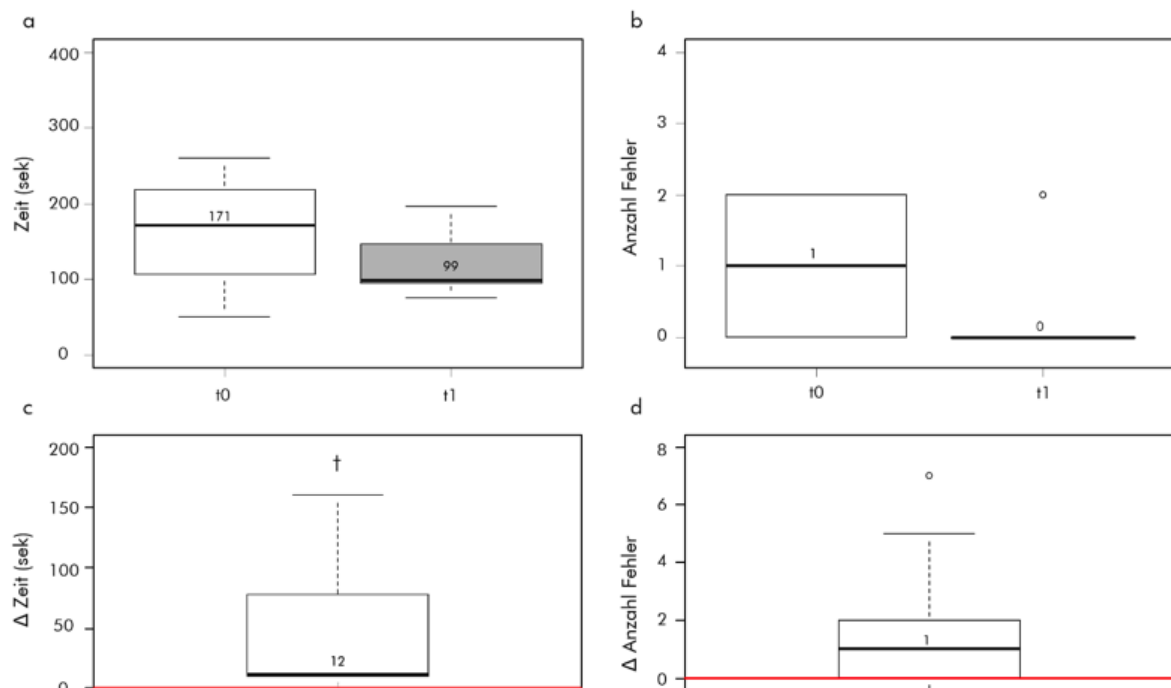


Abbildung 10 - Liniennachfahrttest vor (t_0) und zwei Jahre (t_1) nach TIPS.

Legende: Median der Bearbeitungszeit (a) und Anzahl der Fehler (b) zum Zeitpunkt t_0 und t_1 .

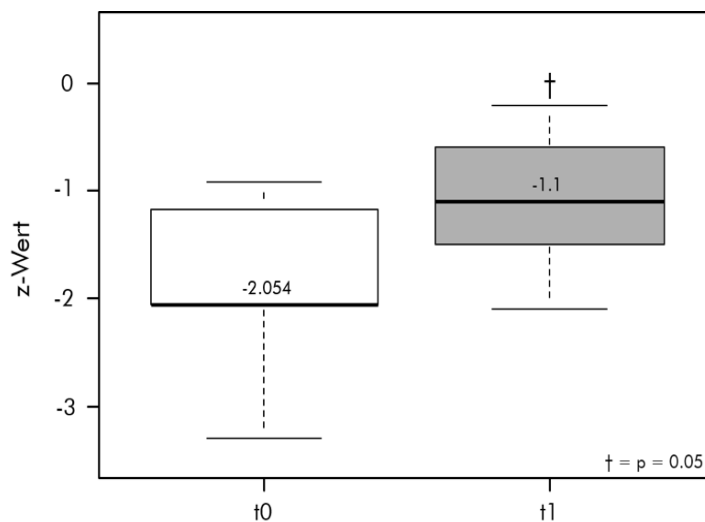
Änderung der Bearbeitungszeit (c) und der Fehleranzahl (d) über den Untersuchungszeitraum.

Die rote Nulllinie zeichnet den Grenzwert zwischen Änderung und keiner Änderung.

†= $p=0,075$ mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ermittelt ($n=9$)

3.1.7 | TAP- OHNE (TAP AOW)

Neun
erzielten
zwischen -2,8
(Tabelle A8).



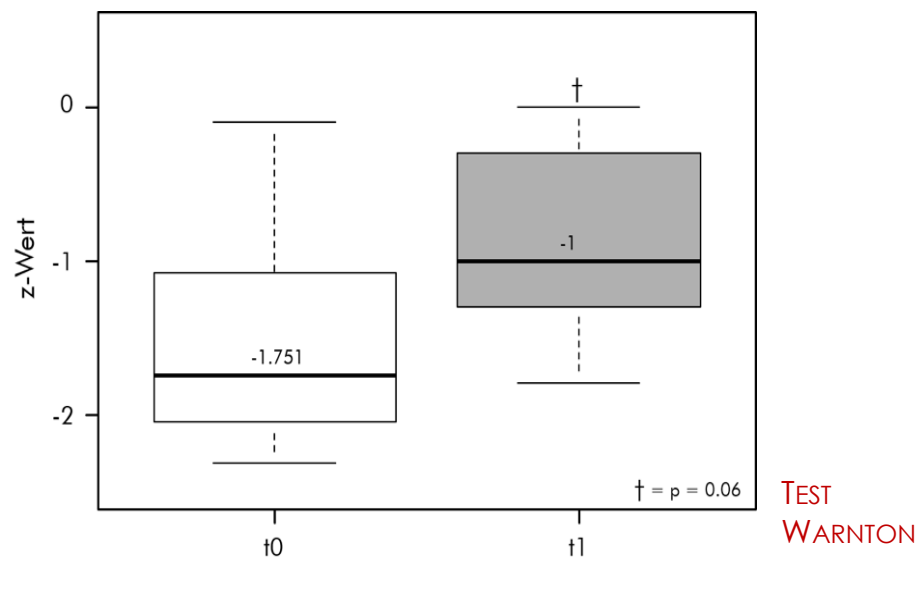
TEST ALERTNESS
WARNTON

Patienten
initial z-Werte
und -0,9
Der

Mittelwert betrug -1,86 ($\pm 0,7$) / Median -2,054 (Abbildung 11). Zwei Jahre nach TIPS-Anlage ergab der Test z-Werte zwischen -2,1 und -0,2 (Tabelle A8). Der Mittelwert betrug -1,11 ($\pm 0,69$) / Median -1,1 (Abbildung 11). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Datensätzen ($p=0,05$) (Abbildung 11). Für einen Patienten konnten aufgrund eines Hardwarefehlers zum Zeitpunkt t0 keine Daten erhoben werden, weshalb sein Testergebnis zum Zeitpunkt t1 aus der statistischen Analyse ausgeschlossen wurde.

Abbildung 11 - TAP Alertness ohne Warnton vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS.

Legende: z-Werte zum Zeitpunkt t0 und t1
 $\dagger = p=0,05$ mit Welch two-sample t-Test ermittelt (n=9)



3.1.8 | TAP-
ALERTNESS MIT
(TAP AmW)

Neun Patienten erreichten vor TIPS z-Werte zwischen -2,5 und -0,1 (Tabelle A9). Der Mittelwert betrug -1,57 ($\pm 0,77$) / Median -1,751 (Abbildung 12). In der Nachkontrolle wurden z-Werte zwischen -1,8 und 0 ermittelt (Tabelle A9). Der Mittelwert betrug -0,88 ($\pm 0,62$) / Median -1 (Abbildung 12). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Datensätzen ($p=0,06$) (Abbildung 12). Für einen Patienten konnten aufgrund eines Hardwarefehlers zum Zeitpunkt t0 keine Daten erhoben werden, weshalb sein Testergebnis zum Zeitpunkt t1 aus der statistischen Analyse ausgeschlossen wurde.

Abbildung 12 - TAP Alertness mit Warnton vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS.

Legende: z-Werte zum Zeitpunkt t0 und t1
†=p=0.06 mit Wilcoxon-Rangsummentest ermittelt (n=9)

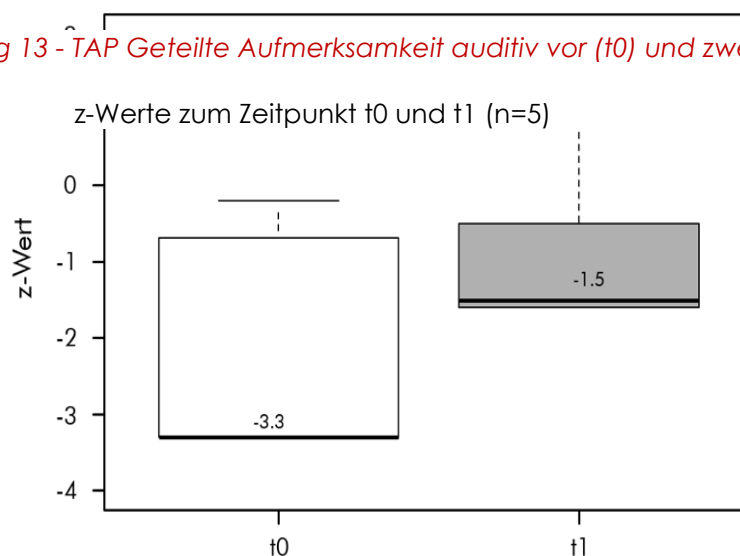
3.1.9 | TAP-TEST GETEILTE AUFMERKSAMKEIT AUDITIV (TAP GAA)

Vier von zehn Patienten war es vor der TIPS-Anlage nicht möglich, sich neben den dargebotenen visuellen auch auf die auditiven Reize zu konzentrieren. Drei weitere Patienten erzielten z-Werte von -3,3 (Tabelle A10). Für die übrigen zwei Patienten konnten z-Werte von -0,2 und -0,7 errechnet werden (Tabelle A10). Der Mittelwert betrug -2,16 ($\pm 1,57$) / Median -3,3 (Abbildung 13). Nach zwei Jahren konnte durch Testung dieser fünf Patienten z-Werte von -1,6 bis 1,0 ermittelt werden (Tabelle A 10). Der Mittelwert betrug -0,84 ($\pm 1,13$) / Median -1,5 (Abbildung 13). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Datensätzen (p=0,29) (Abbildung 13). Für einen Patienten konnten aufgrund eines Hardwarefehlers zum Zeitpunkt t0 keine

Daten erhoben werden, weshalb sein Testergebnis zum Zeitpunkt t1 aus der statistischen Analyse ausgeschlossen wurde.

Abbildung 13 - TAP Geteilte Aufmerksamkeit auditiv vor (t0) und zwei Jahre (t1) nach TIPS.

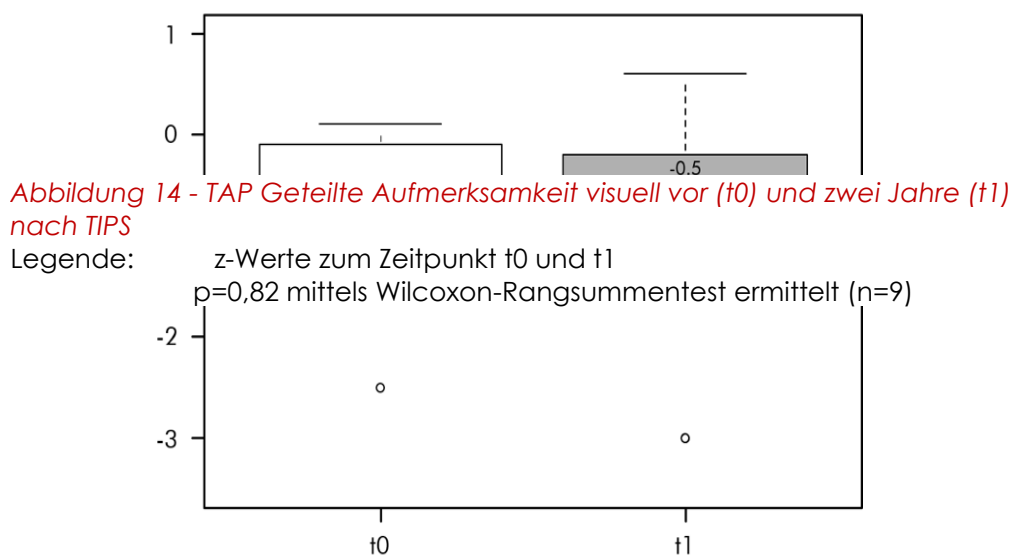
Legende:



3.1.10 | TAP-TEST GETEILTE AUFMERKSAMKEIT VISUELL (GAV)

Im visuellen Anteil erreichten neun Patienten zunächst z-Werte zwischen -2,5 und 0,1 (Tabelle A11). Im Mittel konnte ein z-Werte von -1,02 ($\pm 0,95$) / Median -0,7 errechnet werden (Abbildung 14). Zwei Jahre postinterventionell wurden z-Werte von -3 bis 0,6 ermittelt (Tabelle A11). Der Mittelwert betrug -0,94 ($\pm 1,26$) / Median -0,5 (Abbildung 14). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Datensätzen ($p=0,82$) (siehe Abbildung 14). Für einen Patienten konnten aufgrund eines Hardwarefehlers zum Zeitpunkt t0

keine Daten erhoben werden, weshalb sein Testergebnis zum Zeitpunkt t1 aus der statistischen Analyse ausgeschlossen wurde.



3.1.11 | SPEZIFISCHE ENTWICKLUNG DER PATIENTEN IN DEN EINZELNEN PSYCHOMETRISCHEN TESTS VOR UND NACH TIPS

Um einen Eindruck über die Entwicklung der Patienten über den Untersuchungszeitraum zu gewinnen, wurden die Veränderungen der z-Werte (Δz -Wert) der Patienten vor und nach TIPS berechnet (Abbildung 15). Ein negativer Δz -Wert bedeutet eine Verschlechterung der Patienten in den psychometrischen Tests, wohingegen ein positiver Δz -Wert auf eine

Verbesserung hinweist. Die Mediane der einzelnen z-Wert-Veränderungen (LG I=2, LG II=1, TMT A=0,51, TMT B=1,23, GF=0,67, AoW=0,382, AmW=0,451, GAa=1,7, GAv=0,2; Abbildung 15) liegen alle im positiven Bereich. Signifikante Verbesserungen konnten für LG I ($p=0,015$), TMT B ($p=0,021$) und AmW ($p=0,008$) festgestellt werden.

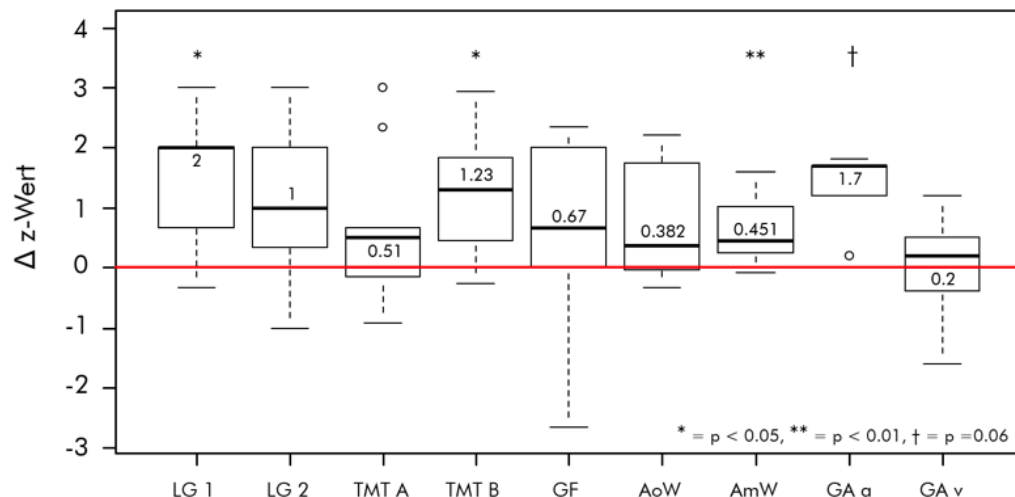


Abbildung 15 - Änderung der z-Werte der einzelnen psychometrischen Tests über den Untersuchungszeitraum.

Veränderung der Mediane der Δz -Werte von t0 zu t1

Legende: LG I: Logisches Gedächtnis Test I, LG II: Logisches Gedächtnis Test II, TMT A: Trail-Making-Test A, TMT B: Trail-Making-Test B, GF: Gemeinsamkeiten Finden, AoW: TAP-Test Aufmerksamkeit ohne Warnton, AmW: TAP-Test Aufmerksamkeit mit Warnton, GAa: TAP-Test Geteilte Aufmerksamkeit auditiv, GAv: TAP-Test Geteilte Aufmerksamkeit visuell

*= $p<0,05$ mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ermittelt

**= $p<0,01$

†=0,06

3.2 | MRT-Daten vor und nach TIPS

3.2.1 | DIFFUSION-TENSOR-IMAGING (DTI)

Die fraktionelle Anisotropie (FA) und die mittlere Diffusivität (MD) zeigten sich zwei Jahre nach TIPS im Vergleich zu den Daten vor TIPS multifokal erhöht (FA) bzw. erniedrigt (MD) (Abbildung 16). Diese Veränderungen blieben jedoch unter dem Signifikanzniveau von $p > 0,05$.

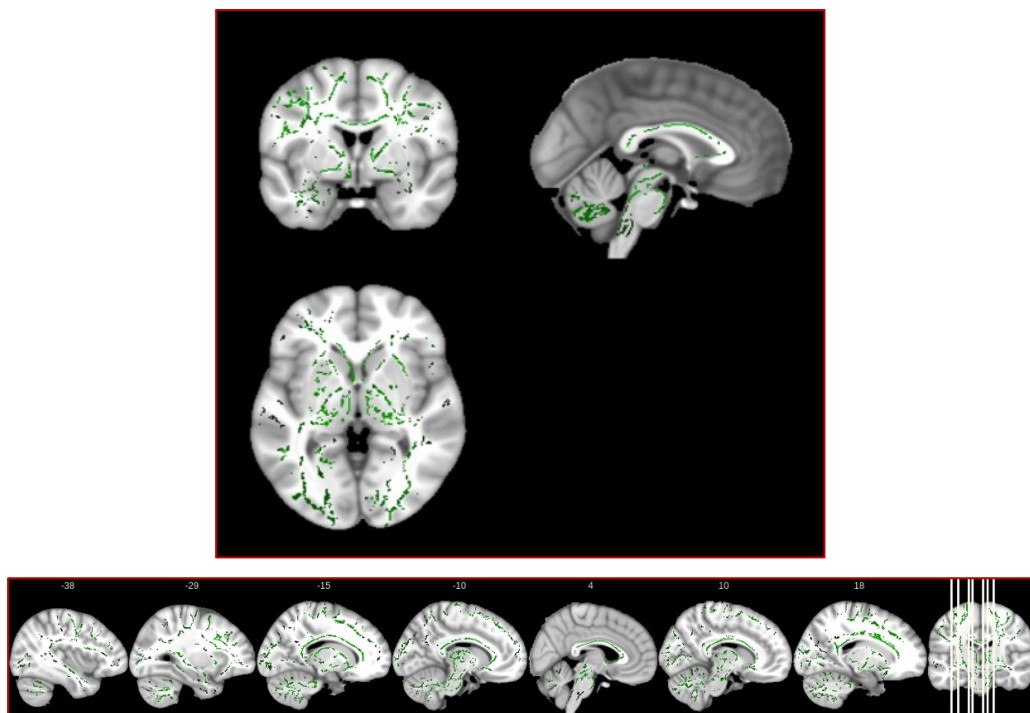


Abbildung 16 - Ergebnisse der DTI-Analyse

Legende: grün= Fasertraktbahnen mit erhöhter Integrität zum Zeitpunkt t1
im Vergleich zu t0

3.2.2 | VOXELBASIERTE MORPHOMETRIE (VBM)

Es konnten im Vergleich der MRT-Daten vor und zwei Jahre nach TIPS-Anlage vier Voxelcluster grauer Hirnsubstanz mit einer Volumenvermehrung gefunden werden (Tabelle 5). Die Effektgröße der Mittelwertunterschiede von t0 zu t1 beträgt $d=1,2$. Es fanden sich zwei Cluster (occipital rechts und cerebellär rechts) mit einer Volumenminderung zum Zeitpunkt t1 gegenüber t0, diese erreichten jedoch die Mindestclustergröße von 50 Voxeln nicht.

Tabelle 6 - VBM-Analyse der grauen Substanz bzgl. Volumenzunahme t0 zu t1

x,y und z=Koordinaten des höchsten T-Wertes eines Clusters, k=Clustergröße in Voxeln

Die statistischen Prüfgrößen werden durch p- und T-Werte dargestellt.

beteiligte Hirnregion	x	y	z	T	k	p
Hippocampus rechts	26	-37	3	4,62	164	0,000
Hippocampus/Gyrus parahippocampalis links/ Brodmann-Areal 36	-22	-37	-2	4,16	259	0,000
Vermis cerebelli	0	-67	-42	4,11	97	0,000
Gyrus frontalis inferior links/ Brodmann-Areal 47	-40	41	-6	3,84	53	0,000

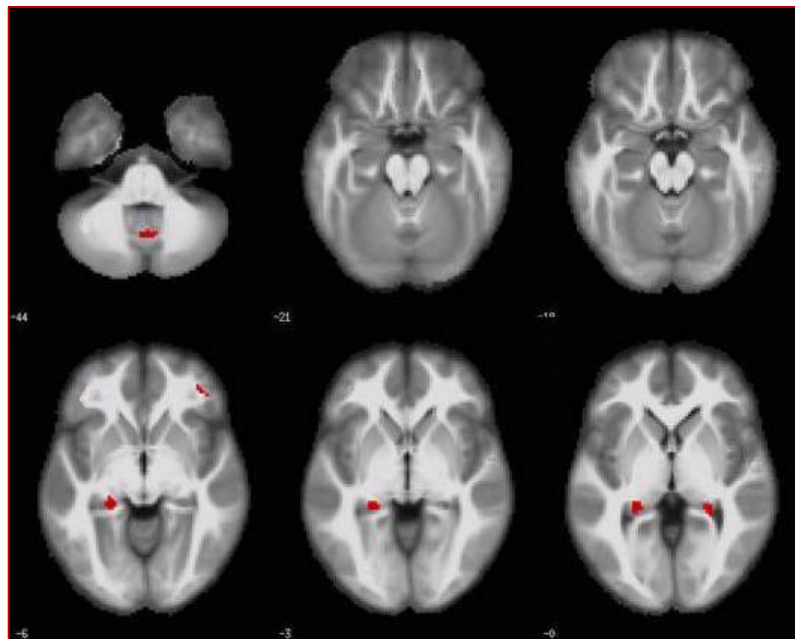


Abbildung 17 - Ergebnisse der VBM-Analyse

Legende: rot= Areale mit relevantem Volumengewinn
zum Zeitpunkt t1 im Vergleich zu t0
Zahlen=Nummer der axialen Schicht (z-Koordinate)

3.3 | Paraklinik vor und nach TIPS

3.3.1 | AMMONIAK

Zum ersten Messzeitpunkt zeigten neun Patienten einen pathologisch erhöhten Blutwert $> 35 \mu\text{mol/l}$ ($35,9\text{-}90,7 \mu\text{mol/l}$) und ein Patient hatte einen Wert im Normbereich. Zwei Jahre nach TIPS-Anlage hatten immer noch sieben Patienten eine Blutammoniakkonzentration oberhalb des Normwertes ($52,1\text{-}103,0 \mu\text{mol/l}$). Eine Blutprobe war zum Zeitpunkt t1 nicht gekühlt worden und konnte deshalb nicht ausgewertet werden.

Tabelle 7 - Ammoniak in $\mu\text{mol/l}$ zum Zeitpunkt t0 und t1 (pathologische Werte fett gedruckt)

Patient	Ammoniak vor TIPS in $\mu\text{mol/l}$	Ammoniak nach TIPS in $\mu\text{mol/l}$
1 (m)	70,9	58,7
2 (m)	35,9	90,4
3 (m)	13,9	26,9
4 (m)	47,3	nicht auswertbar
5 (w)	64,5	22,7

6 (m)	76,9	71,1
7 (w)	37,1	54,5
8 (m)	57,8	46,5
9 (w)	90,7	103
10 (m)	86,1	52,1

3.3.2 | PSEUDOCHOLINESTERASE

In der Eingangsuntersuchung zeigten alle Patienten einen pathologisch erniedrigten Wert < 3,9 kU/l (Frauen) bzw. 4,6 kU/l (Männer). Zwei Jahre später wiesen nur noch drei Patienten einen Wert unterhalb des Normwertes auf, welcher allerdings höher war als der Ausgangswert.

Tabelle 8 - Pseudocholinesterase in kU/l zum Zeitpunkt t0 und t1 (patholog. Werte fett gedruckt)

Patient	PSE vor TIPS in kU/l	PSE nach TIPS in kU/l
1 (m)	1,09	2,86
2 (m)	3,53	5,01
3 (m)	2,56	6,01
4 (m)	1,97	3,01
5 (w)	2,56	3,96
6 (m)	2,09	5,61
7 (w)	2,37	4,07
8 (m)	2,4	3,75
9 (w)	3,4	4,38

10 (m)

2,9

6,65

3.3.3 | CARBOHYDRAT-DEFIZIENTES TRANSFERRIN (CDT)

Vor TIPS-Anlage hatte eine Patientin einen geringfügig erhöhten CDT-Wert von 2,55% (Normwert < 2,3%). Bei zwei Patienten konnte präinterventionell kein CDT-Wert bestimmt werden. Die übrigen sieben Patienten hatten CDT-Werte im Normbereich. Zwei Jahre nach TIPS-Anlage hatten neun Patienten einen unauffälligen CDT-Wert und bei einem Patienten wurde eine genetische Variante des Transferrins festgestellt, welche zu falsch erniedrigten Werten führen kann. Dieser Patient hatte auch initial einen unauffälligen CDT-Wert.

Tabelle 9 - CDT in % zum Zeitpunkt t0 und t1 (pathologische Werte fett gedruckt)

Patient	CDT vor TIPS in %	CDT nach TIPS in %
1 (m)	0,92	1,11
2 (m)	1,47	1,08
3 (m)	1,65	1,14

4 (m)	1,32	genetische Variante
5 (w)	-	0,34
6 (m)	1,02	1,74
7 (w)	2,55	1,51
8 (m)	1,65	1,30
9 (w)	-	1,68
10 (m)	2,01	1,13

3.3.4 | GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE

Für sieben von zehn Patienten wurde vor dem Eingriff ein erhöhter Gamma-Glutamyltransferase-Wert zwischen 68 und 413 U/l ermittelt (Normwert Männer < 60 U/l, Frauen < 40 U/l). Die übrigen drei hatten prä- und zwei Jahre postinterventionell einen Wert im Normbereich. In der Nachkontrolle zeigten sich bei zwei Patienten vormals pathologische Werte nun normalisiert und bei den übrigen fünf Patienten weiterhin pathologische Werte zwischen 47 und 1138 U/l.

Tabelle 10 - GGT in U/l zum Zeitpunkt t0 und t1 (pathologische Werte fett gedruckt)

Patient	Gammaglutamyltransferase vor TIPS in U/l	Gammaglutamyltransferase nach TIPS in U/l
1 (m)	68	53
2 (m)	202	75

3 (m)	176	52
4 (m)	138	1138
5 (w)	90	47
6 (m)	24	56
7 (w)	18	25
8 (m)	251	182
9 (w)	413	259
10 (m)	52	31

3.3.5 | MEAN CORPUSCULAR VOLUME (MCV)

Vor TIPS zeigten drei Patienten einen pathologisch erhöhten MCV-Wert zwischen 93,8 und 99,2 fl und ein Patient einen pathologisch erniedrigten Wert von 78,4 fl. Nach TIPS hatten zwei Patienten weiterhin einen erhöhten MCV-Wert (93,4 und 96,5 fl). Ein Weiterer zeigte neu zur Erstuntersuchung einen erniedrigten Wert (81 fl). Die Normwerte liegen zwischen 83 und 93 fl.

Tabelle 11 - MCV in fl zum Zeitpunkt t0 und t1 (patholog. Werte fett gedruckt)

Patient	MCV vor TIPS in fl	MCV nach TIPS in fl
1 (m)	89,7	86,3
2 (m)	93,8	93,4

3 (m)	98,2	87,6
4 (m)	89,8	81
5 (w)	92,7	90,8
6 (m)	88,6	84
7 (w)	86,5	84,4
8 (m)	99,2	96,5
9 (w)	90,6	92,2
10 (m)	78,4	93

3.3.6 | CHILD-PUGH- UND MELD-SCORE

Alle Patienten zeigten zum Zeitpunkt t1 (zwei Jahre nach TIPS) einen niedrigeren Child-Pugh-Score als zum Zeitpunkt t0 (präinterventionell). Bei zwei Patientinnen verschlechterte sich der MELD-Score von t0 (10 bzw. 9) zu t1 (16 bzw. 10). Für sieben Patienten konnte zum zweiten Messzeitpunkt (t1) ein niedrigerer MELD-Score errechnet werden (9-13) als zum ersten (t0) (10-24) und ein Patient blieb konstant (10).

Tabelle 12 - Child-Pugh- und MELD-Score zum Zeitpunkt t0 und t1

Patient	Child-Pugh vor	Child-Pugh nach	MELD-Score	MELD-Score
---------	----------------	-----------------	------------	------------

	vor TIPS (Punkte/Stadium)	nach TIPS (Punkte//Stadium)	vor TIPS	nach TIPS
1	11/C	5/A	24	12
2	10/C	5/A	13	8
3	9/B	5/A	10	10
4	10/C	6/A	17	12
5	12/C	6/A	24	13
6	11/C	5/A	12	9
7	10/C	8/B	10	16
8	7/B	6/A	14	12
9	9/B	8/B	9	10
10	8/B	5/A	10	9

4 | DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, welchen Einfluss der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) auf die kognitive Performance von Leberzirrhosepatienten im Langzeitverlauf hat und ob sich Veränderungen hinsichtlich der weißen und grauen Hirnsubstanz mittels Magnetresonanztomographie darstellen lassen. Hierzu wurden 10 Patienten (sieben Männer, drei Frauen) im Alter zwischen 44 und 66 Jahren kurz vor der TIPS-Anlage und zwei Jahre postinterventionell einer umfassenden

psychometrischen Testbatterie zur Evaluierung der Fähigkeiten in den Bereichen der Gedächtnisleistung (LG I und II), der Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A), der kognitiven Flexibilität (TMT B), des Sprachverständnisses (GF), der visuo-motorischen und der visuell-räumlichen Fähigkeiten (LNT), der Alertness (TAP AmW und AoW), der Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit (TAP GA) sowie einer Magnetresonanztomographie des Neurocraniums zur Analyse der Fasertraktintegrität und des Hirnvolumens unterzogen. Die Entwicklung der kognitiven Leistung über einen längeren Zeitraum nach TIPS-Anlage und die Möglichkeit der Visualisierung hirmorphologischer Veränderungen mit Hilfe der cranialen Magnetresonanztomographie eröffnet potentielle Möglichkeiten im Hinblick auf die zukünftige Indikationsstellung zur TIPS-Anlage.

4.1 | Diskussion der kognitiven Performance

Die durchgeführten prä- und postinterventionellen psychometrischen Tests deckten ein breites Spektrum an kognitiven und psychomotorischen Fähigkeiten ab, wie sie so bisher noch nicht an TIPS-Patienten untersucht wurden. Der TAP-Test ist bisher kein Bestandteil der HE-Diagnostik, wird jedoch im Rahmen psychiatrischer und neurologischer Studien zur Aufmerksamkeitsprüfung verwendet (Flachenecker et al. 2017, Rupp et al. 2016, Kasper et al. 2014). Der LNT, der TMT A und der TMT B sind als Teil des Portosystemic Encephalopathy Syndrome Tests bewährte und empfohlene Tests zur Einschätzung der Kognition bei Leberzirrhosepatienten und zur Diagnostik einer HE (Morgan et al. 2012). Die Tests GF, LG I und LG II sind als Bestandteil des Wechsler-Intelligenztests (GF) bzw. der Wechsler-Memory-Scale (LG I und LG II) kein Standard in der Beurteilung von Leberzirrhose-Patienten hinsichtlich einer HE. Die vorliegende Studie zeigte jedoch, dass die Tests LG I und II einen wertvollen Beitrag zur Einschätzung der Regenerationsfähigkeit der Gedächtnisleitung von Leberzirrhose-Patienten nach TIPS-Anlage leisten können.

Die Auswertung der psychometrischen Tests zeigte zum ersten Untersuchungszeitpunkt vor TIPS durchschnittliche (LG I, LNT) bis unterdurchschnittliche (LG II, LNT, TMT A, TMT B, GF, TAP AoW, TAP AmW, TAP GA) Ergebnisse (Tabelle A12). Zwei Jahre nach TIPS-Anlage konnte in allen Bereichen insgesamt eine Verbesserung der Testergebnisse gegenüber der präinterventionellen Messung festgestellt werden (Abbildung 15). Signifikante Verbesserungen der Testergebnisse zeigten sich im Bereich der Gedächtnisleistung (LG I und II) (Abbildung 5 und Abbildung 6) sowie signifikant positive Veränderungen im Bereich der kognitiven Flexibilität (TMT B) und der Reaktionsbereitschaft (TAP AmW). Trotz teils deutlich besserer Testergebnisse in LG II zum Zeitpunkt t1 (Tabelle A5), konnte hier keine signifikante spezifische Veränderung der z-Werte über den Untersuchungszeitraum ermittelt werden ($p=0,096$). Ursächlich dafür waren zwei der neun getesteten Patienten mit zum Zeitpunkt t1 geringerem z-Wert im Vergleich zum Zeitpunkt t0 (Tabelle A5), während die verbleibenden sieben der neun getesteten Patienten eine positive Entwicklung in diesem Test aufwiesen. Somit zeigen die hier präsentierten Daten einen klaren Trend zur Verbesserung der Patienten im Test LG II. Für die Tests TMT B und TAP AmW konnte im Vergleich der z-Werte jeweils eine Signifikanz von $p=0,06$ und für den TAP AoW von 0,05 berechnet werden, was auf eine Tendenz in Richtung verbesserte Testleistung schließen lässt. Mit einer größeren Stichprobe könnte jeweils der sichere Signifikanznachweis gelingen.

Vergleichbare longitudinale Studien zur Entwicklung der kognitiven Performance von TIPS-Patienten fehlen bisher. Masson et al. beobachteten fünf Patienten mit Leberzirrhose über drei Jahre nach TIPS-Anlage. Sie beschrieben für zwei TIPS-Patienten einen höheren PHES-Score und verbesserte Ergebnisse in computergestützten Tests bezüglich der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses und des episodischen Gedächtnisses in Wiederholungstests im Verlauf von drei Jahren nach TIPS-Anlage. Zwei weitere Patienten zeigten verschlechterte Testergebnisse und ein Patient blieb unverändert. Eine präinterventionelle Testung war jedoch nicht erfolgt (Masson et al. 2008).

Auch in der vorliegenden Studie zeigte eine Patientin in der Nachkontrolle schlechtere Ergebnisse in einigen Tests (LNT, TMT B, GF, TAP AoW, TAP GAv) wobei sich ihre Gedächtnisleitung (LG I und LG II), ihre Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit (TMT A) sowie geringfügig auch ihre Reaktionsbereitschaft (TAP AmW) verbesserte. Die Patientin hatte zwischen den beiden Testungen einen Mediateilinfarkt erlitten und zeigte deshalb Einschränkungen der Feinmotorik. Zudem zeigte diese Patientin einen im Vergleich zur präinterventionellen Testung erhöhten Ammoniakwert und aufgrund eines im Follow-Up diskret erhöhten Bilirubinwertes und einer erhöhten INR einen höheren MELD-Score. Ein weiterer Patient hatte ebenfalls im Follow-Up einen deutlich höheren Ammoniakwert bei jedoch verbesserter kognitiver Performance, sodass der Ammoniakwert keine hinreichende Erklärung für die reduzierte kognitive Performance bietet. In der Literatur wurde der Serumammoniakspiegel ebenfalls nicht als zuverlässiger Prediktor einer hepatischen Enzephalopathie beschrieben (Grundling et al. 2013). Der MELD-Score und in ihm der Bilirubin-Wert im Besonderen scheinen jedoch mit der Entwicklung einer HE zu korrelieren (Fonio et al. 2017, Merola et al. 2014). Die Ätiologie der Leberzirrhose war bei dieser Patientin nicht eindeutig äthyltoxisch. Diesbezüglich erkannten Ahluwalia et al. in einer Longitudinalstudie über einen Untersuchungszeitraum von einem Jahr, dass Patienten mit einer äthyltoxischen Leberzirrhose nach TIPS-Anlage weniger häufig eine hepatische Enzephalopathie entwickeln als Patienten mit einer Leberzirrhose anderer Genese (Alhuwalia et al. 2015). Der Untersuchungszeitraum betrug jedoch lediglich ein Jahr. Bereits Somberg et al. wiesen auf diesen Zusammenhang hin (Somberg et al. 1995).

Bei allen Patienten unserer Studie konnte der Child-Pugh-Score von C auf A runtergestuft werden. Da alle Patienten zudem in der Nachkontrolle als Indikator einer besseren Leberfunktion auch einen höheren PSE-Wert als in der initialen Untersuchung hatten, konnte die vorliegende Studie Li et al. und Wang et al. und in ihrer Aussage bekräftigen, dass tendenziell eine indirekte Proportionalität zwischen Child-Pugh-Score und kognitiver Performance besteht (Li et al. 2013, Wang et al. 2013). Es zeigt sich also nach TIPS nicht nur

eine verbesserte Leberfunktion, sondern auch eine verbesserte kognitive Performance, vor allem im Bereich der Gedächtnisleistung. Letztes konnte im Rahmen der vorliegenden Studie bereits im Vergleich der präinterventionellen Testergebnisse zur Untersuchung nach sechs Monaten aufgezeigt werden. Zudem ließen sich zwölf Monate nach TIPS-Anlage auch signifikant verbesserte Reaktionszeiten im TAP AoW und TAP AmW (Alertness) gegenüber der präinterventionellen Messung (Seibt et al. 2016).

Es gilt zu diskutieren, ob die Verbesserung der kognitiven Leistung möglicherweise eine Folge einer Alkoholkarenz sei. In mehreren Studien präsentierten sich Probanden mit chronischem Alkoholmissbrauch im Vergleich zu gesunden Probanden in psychometrischen Tests mit verschlechterten exekutiven Funktionen und einer reduzierten episodischen Gedächtnisleistung, welche sich unter Alkoholkarenz signifikant verbesserte (Chanraud et al. 2009, Pitel et al. 2009, Noël et al. 2012). Die Dauer der Alkoholabstinenz soll dabei mit der verbesserten Gedächtnisleistung korrelieren (Joyce und Robbins 1993, Oscar-Berman et al. 2004). Obwohl 80% der an der vorliegenden Studie teilnehmenden Patienten eine äthyltoxische Leberzirrhose hatten, gab es in der initialen Testung nur bei einer Patientin einen laborchemischen Hinweis (diskret erhöhter CDT-Wert) auf einen kürzlich erfolgten Alkoholmissbrauch. Im Follow-Up konnte bei keinem Patienten unserer Studie der eindeutige Nachweis eines Alkoholkonsums erbracht werden. Ein Effekt der Alkoholkarenz auf die Testergebnisse kann trotz dessen nicht ausgeschlossen werden.

Weissenborn et al. mutmaßten, dass die verbesserte Gedächtnisleistung einer gesteigerten Aufmerksamkeit zugrunde liegt (Weissenborn et al. 2003). Dieser Zusammenhang könnte auch unsere Testergebnisse bedingen.

4.2 | Diskussion der MRT-Daten

Zur Auswertung der VBM, der FA und der MD wurden gängige Programme zur Präprozessierung der MRT-Daten genutzt und standardisierte Analysen

vorgenommen (Romano et al. 2018, Matsuda et al. 2012, Klein et al. 2009, Giorgio et al. 2008, Ashburner 2007, Lancaster et al. 2000).

Aufgrund der kleinen Stichprobe wurde zur VBM-Analyse mit einem liberalen unkorrigierten p-Wert von 0,001 gerechnet. Die Effektgröße Cohen's $d=1,2$ spricht jedoch für die Signifikanz der Ergebnisse (Coe 2002).

Zwei Jahre nach TIPS-Anlage konnte im Vergleich zur präinterventionellen Untersuchung kein signifikant progredienter Volumenverlust der grauen Substanz festgestellt werden. Es fanden sich im Bereich des rechten Hippocampus, des linken Gyrus hippocampalis/ Hippocampus/ Brodmann-Areal 36, des Vermis und des linken Gyrus frontalis inferior/ Brodmann-Areal 47 sogar Voxelcluster mit im Vergleich zur präinterventionellen Messung höherem Volumen. Die initiale Volumenminderung ist vermutlich auf den schädigenden Effekt des Alkohols zurückzuführen, der bereits seit längerem bekannt ist (Mann et al. 2005). Eine Hirnvolumenzunahme bei Alkoholabstinenz wurde ebenfalls beobachtet, diese konnte sich kongruent zu unseren Ergebnissen im Vergleich zu gesunden Probanden im Beobachtungszeitraum nicht normalisieren (Cardenas et al. 2007). Die Volumenzunahme des Hippocampus könnte ursächlich für die verbesserte Gedächtnisleistung (LG I und LG II) sein, da der Prozess des Lernens und der Erinnerung eng mit dem Hippocampus verknüpft sind (Zeidmann et al. 2016). Des Weiteren fanden Garcia-Garcia et al. heraus, dass bei Leberzirrhose-Patienten ohne HE ein höheres Hippocampusvolumen positiv mit der Gedächtnisleistung korreliert (Garcia-Garcia et al. 2018). Mit den Brodmann-Arealen 36 und 47 werden unter anderem Funktionen des Arbeits- und Langzeitgedächtnisses assoziiert (Bedwell et al. 2005, Ranganath et al. 2003). Das Brodmann-Areal 47 ist zudem wesentlich an der Sprachverarbeitung beteiligt (De Carli et al. 2007, Vorobyev et al. 2004). Ein Zusammenhang zwischen der verbesserten kognitiven Performance unserer Studienpatienten und der fokalen Volumenzunahme wäre diskutabel und sollte in weiterführenden Untersuchungen eingehender betrachtet werden.

Vergleichbare Studien zur VBM und DTI bei TIPS-Patienten über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren gibt es bisher nicht. Zhang et al.

beobachteten ebenfalls zehn TIPS-Patienten und konnten fünf Monate nach TIPS-Anlage im Vergleich zur präinterventionellen Untersuchung in der VBM-Analyse mittels SPM ein vermindertes Volumen der grauen Substanz des anterioren Gyrus cinguli sowie eine Volumenzunahme der Thalami nachweisen (Zhang et al. 2012). Beide Ergebnisse konnten durch die erhobenen MRT-Daten der vorliegenden Studie nicht reproduziert werden. Im Rahmen unserer Studie wurden bereits MRT-Daten von TIPS-Patienten vor sowie sechs und zwölf Monate nach TIPS-Anlage hinsichtlich der VBM-Analyse der grauen Substanz verglichen. Es konnte in diesem Zeitraum keine Progredienz des präinterventionell festgestellten Volumenverlustes erkannt werden. Darüber hinaus erhöhte sich sogar diskret die Integrität großer Fasertrakte der weißen Substanz in den DTI-Analysen (Seibt et al. 2016). Auch im Vergleich der hier präsentierten Daten zwei Jahre nach TIPS ließen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der fraktionellen Anisotropie oder der mittleren Diffusivität zur präinterventionellen Messung ableiten. Kongruent zur den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnten Rudler et al. keine signifikanten Unterschiede der FA präinterventionell und drei Monate nach TIPS feststellen (Rudler et al. 2018).

4.3 | Limitationen der vorliegenden Arbeit

Im Folgenden sollen die Limitationen der vorliegenden Studie diskutiert und deren wissenschaftliche Wertigkeit kritisch hinterfragt werden. Eine wichtige Limitation der vorliegenden Arbeit ist das Fehlen einer Kontrollgruppe (Leberzirrhosepatient ohne TIPS), weshalb die Entwicklung der kognitiven Leistung und der bildmorphologischen Veränderungen nicht uneingeschränkt als Therapieerfolg des TIPS gewertet werden können. Um die Wertigkeit der TIPS-Anlage zu evaluieren wäre eine weitere prospektive randomisierte Studie mit einer Kontrollgruppe ohne TIPS anzustreben. Aufgrund von Mortalität, Incompliance, zwischenzeitlicher Lebertransplantation oder Rücktritt von der Einwilligung zur Studienteilnahme konnten nach zwei Jahren von den ursprünglich 50 Patienten nur zehn im

Follow-Up getestet werden. Dabei kann zum einen ein Selektionsbias (fortgesetzter Alkoholkonsum, Therapiecompliance) nicht ausgeschlossen werden, zum anderen sind durch die kleine Stichprobengröße statistische Unsicherheiten hinsichtlich der Signifikanz wahrscheinlich. Des Weiteren waren aufgrund der kleinen Stichprobe keine validen Subgruppenanalysen möglich, wodurch zum Beispiel Covariaten wie die Ätiologie der Leberzirrhose, der initiale Schweregrad der Leberzirrhose (Child-Pugh-/MELD-Score), die Indikation zur TIPS-Anlage, das Geschlecht der Patienten, deren Bildungsstand, das soziale Umfeld, die Höhe der portosystemischen Drucksenkung nach TIPS oder das Shuntvolumen nicht in die Auswertung der Daten eingeschlossen wurden. Außerdem haben wir die Compliance der Patienten gegenüber medikamentöser und diätetischer Therapie nicht untersucht, welche einen Einfluss auf die HE und das Hirnparenchym haben könnte. Darüber hinaus wurden nur Patienten mit Leberzirrhose als Ätiologie der portalen Hypertension untersucht. Da die vorliegende Studie eine Single Center Study ist, ist das technische Vorgehen bei der TIPS-Anlage bei allen Patienten als vergleichbar anzunehmen. Dennoch sind individuelle Unterschiede insbesondere in Bezug auf den Verschluss portocavaler Umgehungsgefäße möglich. Dies sollte insbesondere aufgrund potenzieller Unterschiede im Pfortaderfluss in nachfolgenden Studien mitbetrachtet werden.

Durch die zeitintensive Information und Aufklärung der Patienten in der Erstuntersuchung hinsichtlich Studieninhalt, Studienablauf und MRT-Untersuchung und die direkt im Anschluss erfolgte psychometrische Testreihe kann der Einfluss von Ermüdungseffekten auf die Testergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

4.4 | Zusammenfassung und Empfehlung einer frühzeitigen TIPS-Implantation

Lange galt für Leberzirrhose-Patienten 'verbluten oder verblöden' (Sprichwort). Die vorliegende Studie konnte nun beweisen, dass TIPS-

Patienten zwei Jahre nach TIPS-Anlage im Vergleich zum präinterventionellen Status eine verbesserte kognitive Performance in den Bereichen Gedächtnisleistung, kognitive Flexibilität und Aufmerksamkeit bieten. Zudem konnte die vorliegende Studie belegen, dass ein vor TIPS-Implantation bestehender Hirnvolumen- und Fasertraktverlust nicht progredient ist, sondern sogar partiell reversibel sein kann. Überdies wurde eine Verbesserung der Leberfunktion beobachtet. In Verbindung mit weiteren Vorteilen des TIPS, z. B. ein reduzierter Aszites und ein gesenktes Varizenblutungsrisiko, ergibt sich für den Patienten eine beachtliche Steigerung der Lebensqualität sowie gesundheits- und sozialökonomisch die Möglichkeit der Kostenersparnis, z. B. für Medikamente, Krankenhausaufenthalte, Betreuung und Pflege.

Für die teilnehmenden Patienten unserer Studie konnten wir langfristig eine Verbesserung der kognitiven Performance und der Leberfunktion nach TIPS auch bei initial höheren Child-Pugh- und MELD-Scores erreichen. Die Studienergebnisse sprechen somit für eine frühzeitige TIPS-Implantation bei Patienten mit portaler Hypertension durch Leberzirrhose.

5 | THESEN

1. Die kognitive Performance von Leberzirrhose-Patienten verschlechtert sich nach TIPS-Anlage im Langzeitverlauf nicht.
2. Die kognitive Performance von Leberzirrhose-Patienten kann sich nach TIPS-Anlage verbessern.
3. Ein bestehender Hirnvolumenverlust vor TIPS-Anlage ist nach TIPS-Anlage nicht progredient.
4. Ein bestehender Hirnvolumenverlust vor TIPS-Anlage kann nach TIPS-Anlage partiell reversibel sein.
5. Die vorbestehenden Pathologien hinsichtlich der Fasertraktintegrität sind nach TIPS-Anlage nicht progredient.
6. Eine TIPS-Implantation kann auch bei höherem Child-Pugh- und MELD-Score für den Patienten von Vorteil sein.
7. Der TIPS kann die Leberfunktion verbessern.
8. Der TIPS kann die Lebensqualität verbessern.
9. Der TIPS kann Behandlungs- und Pflegekosten für Leberzirrhose-Patienten senken.
10. Ein TIPS sollte frühzeitig implantiert werden.

LITERATURVERZEICHNIS

AHBOUCHA S, BUTTERWORTH RF: The neurosteroid system: Implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Neurochem. Int.* 2008; 52, 575–87.

AHLUWALIA V, WADE JB, MOELLER FG, WHITE MB, UNSER AB, GAVIS EA, STERLING RK, STRAVITZ RT, SANYAL AJ, SIDDIQUI MS, PURI P, LUKETIC V, HEUMAN DM, FUCHS M, MATHERLY S, BAJAJ JS: The Etiology of Cirrhosis is a Strong Determinant of Brain Reserve: A Multi-modal MR Imaging Study. *Liver Transpl.* 2015; 21, 1123-1132.

AHUJA NK, ALLY WA, CALDWELL SH: DIRECT ACTING INHIBITORS OF AMMONIAGENESIS: a role in post-TIPS encephalopathy? *Ann. Hepatol.* 2014; 13, 179-186.

ANDRESEN-STREICHERT H, MÜLLER A, GLAHN A, SKOPP G, STERNECK M: Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018; 115, 309–15.

ARMY INDIVIDUAL TEST BATTERY. MANUAL OF DIRECTIONS AND SCORING. WASHINGTON, DC: War Department, Adjutant General's Office. 1944

ARNDT T: Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. In: *Clinical chemistry Band 47, Nummer 1, Januar 2001, S. 13–27.*

ARNOLD SM, ELS T, SPREER J, SCHUMACHER M: Acute hepatic encephalopathy with diffuse cortical lesions. *Neuroradiology* 2001; 43, 551-554.

ALLEN JP, SILLANAUKEE P, ANTON R: Contribution of carbohydrate deficient transferrin to γ glutamyl transpeptidase in evaluating progress of patients in treatment for alcoholism. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1999; 23, 115-120.

ALS-NIELSEN B, GLUUD LL, GLUUD C: Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 2, CD002798.

ASHBURNER J: A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage.* 2007; 38(1):95-113.

BABINGTON JR, STAHL JH, COY DL: Reversible cytotoxic edema in a cirrhotic patient following TIPS. *J- Neuroimaging* 2009; 19, 391-393.

LITERATURVERZEICHNIS

BAI M, HE C, YIN Z, NIU J, WANG Z, QI X, LIU L, YANG Z, GUO W, TIE J, BAI W, XIA J, CAI H, WANG J, WU K, FAN D, HAN G: Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2014; 40, 63-71.

BAI M, QI XS, YANG ZP, YANG M, FAN DM, HAN GH: TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 2704-2714.

BAIKATI K, LE DL, JABBOUR II, SINGHAL S, ANAND S: Hepatic hydrothorax. *Am. J. Ther.* 2014; 21, 43-51.

BAJAJ JS, HAFEEZULLAH M, HOFFMANN RG, SAEIAN K: Minimal hepatic encephalopathy: a vehicle for accidents and traffic violations. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102, 1903–1909.

BAJAJ JS, SANYAL AJ, BELL D, GILLES H, HEUMAN DM: Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2010; 31, 1012–1017.

BAJAJ JS, WADE JB, GIBSON DP, HEUMAN DM, THACKER LR, STERLING RK, STRAVITZ RT, LUKETIC V, FUCHS M., WHITE MB, BELL DE, GILLES H, MORTON K, NOBLE N, PURI P, SANYAL AJ: The Multi-Dimensional Burden of Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy on Patients and Caregivers. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106, 1646–1653.

BAJAJ JS, RIGGIO O, ALLAMPATI S, PRAKASH R, GIOIA S, ONORI E, PIAZZA N, NOBLE NA, WHITE MB, MULLEN KD: Cognitive Dysfunction is Associated with Poor Socio-Economic Status in Patients with Cirrhosis: an International Multi-Center Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11, 1511-1516.

BARBIER L, HARDWIGSEN J, BORENTAIN P, BIANCE N, DAGHFOUS A, LOUIS G, BOTTA-FRIDLUND D, LE TREUT YP: Impact of transjugular intrahepatic portosystemic shunting on liver transplantation: 12-year single-center experience. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2014; 38, 155-163.

LITERATURVERZEICHNIS

BEDWELL JS, HORNER MD, YAMANAKA K, LI X, MYRICK H, NAHAS Z, GEORGE MS: Functional neuroanatomy of subcomponent cognitive processes involved in verbal working memory. Int J Neurosci. 2005; 115(7):1017-32.

BELL H, TALLAKSEN C, SJÅHEIM T, WEBERG R, RAKNERUD N, ORJASAETER H, TRY K, HAUG E: Serum carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol consumption in patients with chronic liver diseases. Alcohol Clin. Exp. Res. 1993; 17, 246-252.

BENTEN D, SCHULZE ZUR WIESCH J, SYDOW K, KOOPS A, BUGGISCH P, BÖGER RH, GAYDOS CA, WON H, FRANCO V, LOHSE AW, RAY SC, BALAGOPAL A: The transhepatic endotoxin gradient is present despite liver cirrhosis and is attenuated after transjugular portosystemic shunt (TIPS). BMC Gastroenterol. 2011; 11, 107.

BERCU ZL, FISCHMAN AM, KIM E, NOWAKOWSKI FS, PATEL RS, SCHIANO TD, CHANG CY, LOOKSTEIN RA: TIPS for refractory ascites: a 6-year single-center experience with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts. Am. J. Roentgenol. 2015; 204, 654-661.

BERRY K, LERRIGO R, LIOU IW, IOANNOU GN: Association Between Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt and Survival in Patients With Cirrhosis. Clin Gastroenterol. Hepatol. 2016; 14, 118-123.

BETTINGER D, SCHULTHEISS M, BOETTLER T, MULJONO M, THIMME R, RÖSSLE M: Procedural and shunt-related complications and mortality of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Aliment Pharmacol. Ther. 2016; 44, 1051-1061.

BISCHOF M, ZIERHUT D, GUTWEIN S, HANSMANN J, STREMMEL W, MÜLLER M, WANNENMACHER M: Veno-occlusive liver disease after total infradiaphragmatic lymphoid irradiation. A rare complication. *Strahlenther. Onkol.* 2001; 177, 296-301.

LITERATURVERZEICHNIS

BISSONNETTE J, GARCIA-PAGÁN JC, ALBILLOS A, TURON F, FERREIRA C, TELLEZ L, NAULT JC, CARBONELL N, CERVONI JP, ABDEL REHIM M, SIBERT A, BOUCHARD L, PERREAU P, TREBICKA J, TROTTIER-TELLIER F, RAUTOU PE, VALLA DC, PLESSIER A: Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2016; 64, 224-231.

BRENSING KA, TEXTOR J, PERZ J, SCHIEDERMAIER P, RAAB P, STRUNK H, KLEHR HU, KRAMER HJ, SPENGLER U, SCHILD H, SAUERBRUCH T: Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47, 288-295.

BUCSICS T, HOFFMAN S, GRÜNBERGER J, SCHODER M, MATZEK W, STADLMANN A, MANDORFER M, SCHWABL P, FERLITSCH A, PECK-RADOSAVLJEVIC M, TRAUNER M, KARNER J, KARNEL F, REIBERGER T: ePTFE-TIPS vs repetitive LVP plus albumin for the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2018; 38, 1036-1044.

Bundesärztekammer: Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation, 2013.

CAGNIN A, TAYLOR-ROBINSON SD, FORTON DM, BANATI RB: In vivo imaging of cerebral „peripheral benzodiazepine binding sites“ in patients with hepatic encephalopathy. *Gut* 2006; 55, 547–553.

CAMCI C, GURAKAR A, KANOSKI M, SHARMA S, KANAGALA R, MONLUX R, WRIGHT H, JABBOUR N: Nutritional effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt – an often neglected benefit? “A preliminary report” J. Okla. State Med. Assoc. 2009; 102, 10-11.

CAMPOS S, GOMES D, SOFIA C: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory hydrothorax - a contribution to an unexplored indication. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2016; 28, 661-666.

Literaturverzeichnis

CASADABAN LC, PARVINIAN A, MINOCHA J, LAKHOO J, GRANT CW, RAY CE JR, KNUTTINEN MG, BUI JT, GABA RC: Clearing the Confusion over Hepatic Encephalopathy After TIPS Creation: Incidence, Prognostic Factors, and Clinical Outcomes. Dig. Dis. Sci. 2015; 60, 1059-1066.

CARDENAS VA, STUDHOLME C, GAZDZINSKI S, DURAZZO TC, MEYERHOFF DJ: Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. Neurolmage 2007; 34, 879–887.

CASADO M, BOSCH J, GARCÍA-PAGÁN JC, BRU C, BANARES R, BANDI JC, ESCORSELL A, RODRÍGUEZ-LÁIZ JM, GILABERT R, FEU F, SCHORLEMER C, ECHENAGUSIA A, RODÉS J: Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. Gastroenterology 1998; 114, 1296-1303.

CHANRAUD S, LEROY C, MARTELLI C, KOSTOGIANNI N, DELAIN F, AUBIN HJ, REYNAUD M, MARTINOT JL: Episodic memory in detoxified alcoholics: contribution of grey matter microstructure alteration. PLoS ONE 2009; 4, e6786.

CHEN HJ, CHEN R, YANG M, TENG GJ, HERSKOVITS EH: Identification of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis Based on White Matter Imaging and Bayesian Data Mining. Am. J. Neuroradiol. 2015; 36, 481-487.

CHEN HJ, JIANG LF, SUN T, LIU J, CHEN QF, SHI HB: Resting-state functional connectivity abnormalities correlate with psychometric hepatic encephalopathy score in cirrhosis. *Eur. J. Radiol.* 2015; 84, 2287-2295.

CHEN RP, ZHU GE XJ, HUANG ZM, YE XH, HU CY, LU GR, LU DY, PHEMBA IL: Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: metaression and trial sequential meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48, 290-299.

COE R: It's the Effect Size, Stupid: What effect size is and why it is important. Annual Conference of the British Educational Research Association University of Exeter; England. 2002.

LITERATURVERZEICHNIS

CONN HO, BIRCHER J: Quantifying the severity of hepatic encephalopathy: syndromes and therapies. In: Conn HO, Bircher J: *Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies*. East Lansing MI: Medi Ed Press. 1993; 13–26.

COOPER AJ, PLUM F: Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol. Rev.* 1987; 67, 440–519.

CORDOBA J, ALONSO J, ROVIRA A, JACAS C, SANPEDRO F, CASTELLS L, VARGAS V, MARGARIT C, KULISEWSKY J, ESTEBAN R, GUARDIA J: The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1) H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J. Hepatol.* 2001; 35, 598–604.

DE CARLI D, GARREFFA G, COLONNESE C, GIULIETTI G, LABRUNA L, BRISELLI E, KEN S, MACRÌ MA, MARAVIGLIA B: Identification of activated regions during a language task. *Magn Reson Imaging.* 2007; 25(6):933-8.

DELTENRE P, TRÉPO E, RUDLER M, MONESCILLO A, FRAGA M, DENYS A, DOERIG C, FOURNIER N, MORENO C, MORADPOUR D, BUREAU C, THABUT D: Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a

systematic review and meta-analysis of controlled trials. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 27, e1-9.

DI GIORGIO A, AGAZZI R, ALBERTI D, COLLEDAN M, D'ANTIGA L: Feasibility and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in children. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012; 54, 594-600.

DITAH IC, AL BAWARDY BF, SABERI B, DITAH C, KAMATH PS: Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: A systematic review and cumulative meta-analysis. World J. Hepatol. 2015; 7, 1797-1806.

LITERATURVERZEICHNIS

FAGIUOLI S, BRUNO R, DEBERNARDI VENON W, SCHEPIS F, VIZZUTTI F, TONIUTTO P, SENZOLO M, CARACENI P, SALERNO F, ANGELI P, CIONI R, VITALE A, GROSSO M, DE GASPERI A, D'AMICO G, MARZANO A: AISF TIPS Special Conference. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications. Dig. Liver Dis. 2017; 49, 121-137.

FANELLI F, SALVATORI FM, RABUFFI P, BOATTA E, RIGGIO O, LUCATELLI P, PASSARIELLO R: Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. Am. J. Roentgenol. 2009; 193, 1696-702.

FANELLI F, ANGELONI S, SALVATORI FM, MARZANO C, BOATTA E, MERLI M, ROSSI P, ATTILI AF, RIDOLA L, CERINI F, RIGGIO O: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with expanded polytetrafluoroethylene-covered stents in non-cirrhotic patients with portal cavernoma. Dig. Liver Dis. 2011; 43, 78-84.

FERENCI P, LOCKWOOD A, MULLEN K, TARTER R, WEISSENBORN K, BLEI AT AND THE MEMBERS OF THE WORKING PARTY: Hepatic Encephalopathy- Definition, Nomenclature, Diagnosis and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11. World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology* 2002; 35, 716-721.

FERREIRA PP, CAMARA EJ, PAULA RL, ZOLLINGER CC, CAVALCANTI AR, BITTENCOURT PL: Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. *Arq. Gastroenterol.* 2008; 45, 34-37.

FERRO C, ROSSI UG, BOVIO G, DAHAMANE M, CENTANARO M: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, mechanical aspiration thrombectomy and direct thrombolysis in the treatment of acute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2007; 30, 1070-1074.

FIDELMAN N, KWAN SW, LABERGE JM, GORDON RL, RING EJ, KERLAN RK JR: The transjugular intrahepatic portosystemic shunt: an update. *Am. J. Roentgenol.* 2012; 199, 746-755.

LITERATURVERZEICHNIS

FLACHENECKER P, MEISSNER H, FREY R, GULDIN W: Neuropsychological Training of Attention Improves MS-Related Fatigue: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Pilot Study. *Eur Neurol.* 2017; 78(5-6):312-317.

FONIO P, DISCALZI A, CALANDRI M, DORIGUZZI BREATA A, BERGAMASCO L, MARTINI S, OTTOBRELLI A, RIGHI D, GANDINI G: Incidence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) according to its severity and temporal grading classification. *Radiol. Med.* 2017; 122, 713-721.

FUNES FR, SILVA RDE C, ARROYO PC JR, DUCA WJ, SILVA AA, SILVA RF: Mortality and complications in patients with portal hypertension who underwent

transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) - 12 years experience. *Arq. Gastroenterol.* 2012; 49, 143-149.

GABA RC, LAKHOO J: What constitutes liver failure after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation? A proposed definition and grading system. *Ann. Hepatol.* 2016; 15, 230-235.

GABA RC, OMENE BO, PODCZERWINSKI ES, KNUITTINEN MG, COTLER SJ, KALLWITZ ER, BERKES JL, WALZER NM, BUI JT, OWENS CA: TIPS for treatment of variceal hemorrhage: clinical outcomes in 128 patients at a single institution over a 12-year period. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2012; 23, 227-235.

GARCÍA-GARCÍA R, CRUZ-GÓMEZ ÁJ, URIOS A, MANGAS-LOSADA A, FORN C, ESCUDERO-GARCÍA D, KOSENKO E, TORREGROSA I, TOSCA J, GINER-DURÁN R, SERRA MA, AVILA C, BELLOCH V, FELIPO V, MONTOLIU C: Learning and Memory Impairments in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy are Associated with Structural and Functional Connectivity Alterations in Hippocampus. *Sci Rep.* 2018; 8(1):9664.

GARCIA-GARCIA R, CRUZ-GOMEZ AJ, MANGAS-LOSADA A, URIOS A, FORN C, ESCUDERO-GARCIA D, KOSENKO E, ORDOÑO JF, TOSCA J, GINER-DURÁN R, SERRA MA, AVILA C, BELLOCH V, FELIPO V, MONTOLIU C: Reduced restingstate connectivity and gray matter volume correlate with cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *PLoS ONE.* 2017; 12, e0186463.

LITERATURVERZEICHNIS

GARCIA-PAGAN JC, CACA K, BUREAU C, LALEMAN W, APPENRODT B, LUCA A, ABRALDES JG, NEVENS F, VINEL JP, MÖSSNER J, BOSCH J; EARLY TIPS (TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTOSYSTEMIC SHUNT) COOPERATIVE STUDY GROUP: Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *New England Journal of Medicine* 2010; 362, 2370-2379.

GARCIA-PAGAN JC, DI PASCOLI M, CACA K, LALEMAN W, APPENRODT B, LUCA A, ABRALDES JG, NEVENS F, VINEL JP, MÖSSNER J, BOSCH J: Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group.: Use of early-

TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *Journal of hepatology* 2013; 58, 45-50.

GARCÍA-PAGÁN JC, REVERTER E, ABRALDES JG, BOSCH J: Acute variceal bleeding. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33, 46-54.

GERBES AL, GÜLBERG V, SAUERBRUCH T, WIEST R, APPENROTH B, BAHR MJ, DOLLINGER MM, RÖSSLE M, SCHEPKE M: German S3-guideline "ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome". *Z. Gastroenterol.* 2011; 49, 749-779.

GERBES AL, WAGGERSHAUSER T, HOLL J, GÜLBERG V, FISCHER G, REISER M: Experiences with novel techniques for reduction of stent flow in transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Z. Gastroenterol.* 1998; 36, 373–377.

GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG DES BUNDES 2015. www.gbe-bund.de, 06.08.2018 18:20 Uhr

GIORGIO A, WATKINS KE, DOUAUD G, JAMES AC, JAMES S, DE STEFANO N, MATTHEWS PM, SMITH SM, JOHANSEN-BERG H: Changes in white matter microstructure during adolescence. *Neuroimage.* 2008; 39(1):52-61.

GOÏZ M, ANDERS M, BIECKER E, BOJARSKI C, BRAUN G, BRECHMANN T, DECHÊNE A, DOLLINGER M, GAWAZ M, KIESSLICH R, SCHILLING D, TACKE F, ZIPPRICH A, TREBICKA J: S2k Leitlinie Gastrointestinale Blutung. AWMF Online. Stand 05/2017.

LITERATURVERZEICHNIS

GROENEWEG M, QUERO JC, DE BRUIJN I, HARTMANN IJ, ESSINK-BOT ML, HOP WC, SCHALM SW: Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28, 45–49.

GUNDLING F, ZELIHIC E, SEIDL H, HALLER B, UMGELTER A, SCHEPP W, DODT C: How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol.* 2013 Jan-Feb;12(1):108-14.

GUEVARA M, BACCARO ME, GÓMEZ-ANSÓN B, FRISONI G, TESTA C, TORRE A, MOLINUEVO JL, RAMI L, PEREIRA G, SOTIL EU, CÓRDOBA J, ARROYO V, GINÈS P: Cerebral magnetic resonance imaging reveals marked abnormalities of brain tissue density in patients with cirrhosis without overt hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* 2011; 55, 564-573.

GUY J, SOMSOUK M, SHIBOSKI S, KERLAN R, INADOMI JM, BIGGINS SW: New model for end stage liver disease improves prognostic capability after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7(11):1236-40.

HAHN, N: Gesundheitsökonomische Aspekte der stationären Behandlung von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose: Eine prospektive Studie unter Nutzung eines evidenzbasierten Behandlungspfades. Universität Greifswald. 2013.

HEROLD, Innere Medizin 2019, Seite 548.

HOCK B, SCHWARZ M., DOMKE I, GRUNERT VP, WUERTEMBERGER M, SCHIEMANN U, HORSTER S, LIMMER C, STECKER G, SOYKA M: Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005; 100, 1477-1486.

INFANTE-RIVARD, C, ESNAOLA S, VILLENEUVE JP: Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987; 7, 660-664.

LITERATURVERZEICHNIS

IWASA M, MIFUJI-MOROKA R, KURODA M, MOROKA H, FUJITA N, KOBAYASHI Y, ADACHI Y, GABAZZA EC, MATSUDA H, TAKEI Y: Regional reduction in gray and white matter

volume in brains of cirrhotic patients: voxel-based analysis of MRI. *Metab. Brain Dis.* 2012; 27, 551-557.

JAIN D, MAHMOOD E, V-BANDRES M, FEYSSA E: Preoperative elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhotic patients undergoing abdominal surgery. *Ann. Gastroenterol.* 2018; 31, 330-337.

JIRKOVSKY V, FEJFAR T, SAFKA V, HULEK P, KRAJINA A, CHO VANEC V, RAUPACH J, LOJIK M, VANASEK T, RENC O, ALI SM: Influence of the secondary deployment of expanded polytetrafluoroethylene-covered stent grafts on maintenance of transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency.

J Vasc Interv Radiol. 2011 Jan; 22(1):55-60.

JOYCE EM, ROBBINS TW: Memory deficits in Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics following alcohol withdrawal and the relationship to length of abstinence. *Alcohol and Alcoholism Supplement* 1993; 2, 501–505.

KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M, KREMERS W, THERNEAU TM, KOSBERG CL, D'AMICO G, DICKSON ER, KIM WR: A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33, 464–470.

KAMATH PS, LACERDA M, AHLQUIST DA, MCKUSICK MA, ANDREWS JC, NAGORNEY DA: Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 118, 905-911.

KASPER E, WEGRZYN M, MARX I, KORB C, KRESS W, BENECKE R, TEIPEL SJ, PRUDLO J: Minor cognitive disturbances in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy, Kennedy's disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014; 15(1-2):15-20.

KAVITT RT, YANG VL, JENSEN DM: Cerebral edema and hyperammonemia after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in a cirrhotic patient. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6, 1054-1056.

LITERATURVERZEICHNIS

KHAN A, AYUB M, KHAN WM: Hyperammonemia Is Associated with Increasing Severity of Both Liver Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy. *Int. J. Hepatol.* 2016; 2016, 6741754.

KIM HK, KIM YJ, CHUNG WJ, KIM SS, SHIM JJ, CHOI MS, KIM DY, JUN DW, UM SH, PARK SJ, WOO HY, JUNG YK, BAIK SK, KIM MY, PARK SY, LEE JM, KIM YS: Clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal hypertension: Korean multicenter real- practice data. *Clin. Mol. Hepatol.* 2014; 20, 18-27.

KIMER N, KRAG A, MØLLER S, BENDTSEN F, GLUUD LL: Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2014; 40, 123-132.

KLEIN A, ANDERSSON J, ARDEKANI BA, ASHBURNER J, AVANTS B, CHIANG MC, CHRISTENSEN GE, COLLINS DL, GEE J, HELLIER P, SONG JH, JENKINSON M, LEPAGE C, RUECKERT D, THOMPSON P, VERCAUTEREN T, WOODS RP, MANN JJ, PARSEY RV: Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage.* 2009; 46(3):786-802.

KOCHAR N, TRIPATHI D, IRELAND H, REDHEAD DN, HAYES PC: Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) modification in the management of post-TIPSS refractory hepatic encephalopathy. *Gut* 2006; 55, 1617–1623.

KRIEGER S, JAUSS M, JANSEN O, STIEHL A, SAUER P, GEISSLER M, THEILMANN L, KRIEGER D: MRI findings in chronic hepatic encephalopathy depend on portosystemic shunt: results of a controlled prospective clinical investigation. *J. Hepatol.* 1997; 27, 121-126.

KUMAR R, GUPTA RK, ELDERKIN-THOMPSON V, HUDA A, SAYRE J, KIRSCH C, GUZE B, HAN S, THOMAS MA: Voxel-based diffusion tensor magnetic resonance imaging evaluation of low-grade hepatic encephalopathy. *J. Magn. Reson. Imaging* 2008; 27, 1061-1068.

KUNTZ E, KUNTZ HD: *Hepatology. Textbook and Atlas.* 3. Auflage. 2008. Springer Verlag Heidelberg. S. 231.

LABENZ C, WÖRNS MA, SCHATTENBERG JM, HUBER Y, GALLE PR, LABENZ J; ALGK STUDY GROUP: Epidemiologie of hepatic encephalopathy in german hospitals - the EpHE study. *Z. Gastroenterol.* 2017; 55, 741-747.

LANCASTER JL, WOLDORFF MG, PARSONS LM, LIOTTI M, FREITAS CS, RAINEY L, KOCHUNOV PV, NICKERSON D, MIKITTEN SA, FOX PT: Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping* 2000; 10, 120-131.

LEHRL S: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test, MWT-B 1977, Balingen: Spitta Verlag 5. Aufl. 2005.

LI SW, WANG K, YU YQ, WANG HB, LI YH, XU JM: Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19, 8745-8751.

LIU Q, DUAN ZP, HA DK, BENGMARK S, KURTOVIC J, RIORDAN SM: Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39, 1441–1449.

LÖFFLER: Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie, 4. Auflage, Springer, 2001, S. 289.

LUCA A, MIRAGLIA R, CARUSO S, MILAZZO M, SAPERE C, MARUZZELLI L, VIZZINI G, TUZZOLINO F, GRIDELLI B, BOSCH J: Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60, 846-852.

LUO L, FU S, ZHANG Y, WANG J: Early diet intervention to reduce the incidence of hepatic encephalopathy in cirrhosis patients: post-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) findings. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2016; 25, 497-503.

LUO X, WANG Z, TSAUO J, ZHOU B, ZHANG H, LI X: Advanced Cirrhosis Combined with Portal Vein Thrombosis: A Randomized Trial of TIPS versus Endoscopic

Band Ligation Plus Propranolol for the Prevention of Recurrent Esophageal Variceal Bleeding. *Radiology* 2015; 276, 286-293.

LITERATURVERZEICHNIS

MANN K, ACKERMANN K, CROISSANT B, MUNDLE G, NAKOVICS H, DIEHL A: Neuroimaging of gender differences in alcohol dependence: are women more vulnerable? *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2005; 29, 896–901.

MASSON S, MARDINI HA, ROSE JD, RECORD CO: Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. *QJM.* 2008; 101, 493-501.

MATSUDA H, MIZUMURA S, NEMOTO K, YAMASHITA F, IMABAYASHI E, SATO N, ASADA T: Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012; 33 (6):1109–14.

MEROLA J, CHAUDHARY N, QIAN M, JOW A, BARBOZA K, CHARLES H, TEPERMAN L, SIGAL S: Hyponatremia: A Risk Factor for Early Overt Encephalopathy after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation. *J Clin Med.* 2014; 3(2):359-72.

MONTGOMERY A, FERRAL H, VASAN R, POSTOAK DW: MELD score as a predictor of early death in patients undergoing elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) procedures.

CARDIOVASC INTERVENT RADIOL. 2005; 28(3):307-12.

MORGAN MY, AMODIO P, COOK NA, JACKSON CD, KIRCHEIS G, LAURIDSEN MM, MONTAGNESE S, SCHIFF S, WEISSENBORN K: Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2016; 31, 1217-1229.

MOKDAD A, LOPEZ AD, SHAHRAZ S, LOZANO R, MOKDAD AH, STANAWAY J, MURRAY CJL, NAGHAVI M: Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med. 2014; 12, 145.

NJEI B, MCCARTHY TR, LAINE L: Early transjugular portosystemic shunt in US patients hospitalized with acute esophageal variceal bleeding. J. Gastroenterol. Hepatol. 2017; 32, 852-858

LITERATURVERZEICHNIS

NOËL X, VAN DER LINDEN M, BREVERS D, CAMPANELLA S, HANAK C, KORNREICH C, VERBANCK P: The contribution of executive functions deficits to impaired episodic memory in individuals with alcoholism. Psychiatry Res. 2012; 198, 116-122.

NOLTE W, WILTFANG J, SCHINDLER C, MÜNKE H, UNTERBERG K, ZUMHASCH U, FIGULLA HR, WERNER G, HARTMANN H, RAMADORI G: Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. Hepatology 1998; 28, 1215-1225.

NUTHALAPATI A, SCHLUTERMAN N, KHANNA A, GREENBERG D, THULUVATH PJ: Impact of Acute Kidney Injury on Mortality of Patients Hospitalized for Complications of Cirrhosis. J. Clin. Exp. Hepatol. 2017; 7, 290-299.

OCHS A, RÖSSLE M, HAAG K, HAUENSTEIN KH, DEIBERT P, SIEGERSTETTER V, HUONKER M, LANGER M, BLUM HE: The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites.

N ENGL J MED. 1995; 332(18):1192-7.

OGUNKEYE OO, ROLUGA AI: Serum cholinesterase activity helps to distinguish between liver disease and non liver disease aberration in liver function tests. Pathophysiology 2006; 13, 91–93.

ONG JP, OEHLER G, KRÜGER-JANSEN C, LAMBERT-BAUMANN J, YOUNOSSI ZM: Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. Clin. Drug. Investig. 2011; 31, 213-220.

PARVINIAN A, BUI JT, KNUUTTINEN MG, MINOCHA J, GABA RC: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of medically refractory ascites. Diagn. Interv. Radiol. 2014; 20, 58-64.

LITERATURVERZEICHNIS

OSCAR-BERMAN M, KIRKLEY SM, GANSLER DA, COUTURE A: Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2004; 28, 667–675.

OSMAN MA, SAYED MM, MANSOUR KA, SALEH SA, IBRAHIM WA, ABDELHAKAM SM, BAHAA M, YOUSRY WA, ELBAZ HS, MIKHAIL RN, HASSAN AM, ELSAYED EH, MAHMOUD DA: Reversibility of minimal hepatic encephalopathy following liver transplantation in Egyptian cirrhotic patients. World J. Hepatol. 2016; 8, 1279-1286.

PATERIA P, JEFFREY GP, GARAS G, TIBBALLS J, FERGUSON J, DELRIVIERE L, HUANG Y, ADAMS LA, MACQUILLAN G: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Indications, complications, survival and its use as a bridging therapy to liver transplant in Western Australia. J. Med. Imaging Radiat. Oncol. 2017; 61, 441-447.

PENG S, PLANK LD, MCCALL JL, GILLANDERS LK, MCILROY K, GANE EJ: Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. Am. J. Clin. Nutr. 2007; 85, 1257-1266.

PITEL AL, RIVIER J, BEAUNIEUX H, VABRET F, DESGRANGES B, EUSTACHE F: Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. Alcohol Clin. Exp. Res. 2009; 33, 490-498.

PRASAD S, DHIMAN RK, DUSEJA A, CHAWLA YK, SHARMA A, AGARWAL R: Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45, 549–559.

PUGH RN, MURRAY-LYON IM, DAWSON JL, PIETRONI MC, WILLIAMS R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973; 60, 646–649.

QI R, ZHANG LJ, ZHONG J, ZHU T, ZHANG Z, XU C, ZHENG G, LU GM: Grey and white matter abnormalities in minimal hepatic encephalopathy: a study combining voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics. *Eur. Radiol.* 2013; 23, 3370–3378

LITERATURVERZEICHNIS

QI X, HAN G, YIN Z, HE C, WANG J, GUO W, NIU J, ZHANG W, BAI M, FAN D: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal cavernoma with symptomatic portal hypertension in non-cirrhotic patients. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57, 1072–82.

QIN JP, JIANG MD, TANG W, WU XL, YAO X, ZENG WZ, XU H, HE QW, GU M: Clinical effects and complications of TIPS for portal hypertension due to cirrhosis: a single center. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19, 8085–8092.

RABIE RN, CAZZANIGA M, SALERNO F, WONG F: The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104, 2458–2466.

RANDOLPH C, HILSABECK R, KATO A: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int.* 2009; 29(5):629–635.

RANGANATH C, JOHNSON MK, D'ESPOSITO M: Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia*. 2003; 41(3):378-89.

RANJAN P, MISHRA AM, KALE R, SARASWAT VA, GUPTA RK: Cytotoxic edema is responsible for raised intracranial pressure in fulminant hepatic failure: in vivo demonstration using diffusion-weighted MRI in human subjects. *Metab. Brain Dis.* 2005; 20, 181-192.

REITAN RM, WOLFSON D: The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and clinical interpretation. Tucson, AZ: Neuropsychological Press. 1985.

RIGGIO O, NARDELLI S, MOSCUCCI F, PASQUALE C, RIDOLA L, MERLI M: Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clin. Liver Dis.* 2012; 16, 133-146.

RING EJ, LAKE JR, ROBERTS JP, GORDON RL, LABERGE JM, READ AE, STERNECK MR, ASCHER NL: Using transjugular intrahepatic portosystemic shunts to control variceal bleeding before liver transplantation. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116, 304-309.

LITERATURVERZEICHNIS

RIVKIN A, GIM S: Rifaximin: New therapeutic indication and future directions. *Clin. Ther.* 2011; 33, 812–827.

ROEB E, STEFFEN HM, BANTEL H, BAUMANN U, CANBAY A, DEMIR M, DREBBER U, GEIER A, HAMPE J, HELLERBRAND C, PATHIL-WARTH A, SCHATTENBERG JM, SCHRAMM C, SEITZ HK, STEFAN N, TACKE F, TANNAPFEL A, LYNEN JANSEN P, BOJUNGA J: S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease. *Z. Gastroenterol.* 2015; 53, 668-723.

ROMANO A, MORASCHI M, CORNIA R, BOZZAO A, ROSSI-ESPAGNET MC, GIOVE F, ALBERTINI G, PIERALLINI A: White matter involvement in young non-demented Down's syndrome subjects: a tract-based spatial statistic analysis. *Neuroradiology*. 2018. Epub

ROSE C, BUTTERWORTH RF, ZAYED J, NORMANDIN L, TODD K, MICHALAK A, SPAHR L, HUET PM, POMIER-LAYRARGUES G: Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999; 117, 640–644.

ROSENQVIST K, SHEIKHI R, ERIKSSON LG, RAJANI R, RORSMAN F, SANGFELT P, NYMAN R: Endovascular treatment of symptomatic Budd-Chiari syndrome - in favour of early transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28, 656-60.

RÖSSLE M: TIPS: 25 years later. *J. Hepatol.* 2013; 59, 1081–1093.

RÖSSLE M, RICHTER GM, NÖLDGE G, PALMAZ JC, WENZ W, GEROK W: New non-operative treatment for variceal haemorrhage. *Lancet* 1989; 2, 153.

ROUTHU M, SAFKA V, ROUTHU SK, FEJFAR T, JIRKOVSKY V, KRAJINA A, CERMAKOVA E, HOSAK L, HULEK P: Observational cohort study of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Ann. Hepatol.* 2017; 16, 140-148.

LITERATURVERZEICHNIS

RUDLER M, WEISS N, PERLBARG V, MALLET M, TRIPON S, VALABREGUE R, MARJAŃSKA M, CLUZEL P, GALANAUD D, THABUT D: Combined diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy to predict neurological outcome before transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. doi: 10.1111/apt.14938. [Epub ahead of print]

RUPP CI, BECK JK, HEINZ A, KEMMLER G, MANZ S, TEMPEL K, FLEISCHHACKER WW: Impulsivity and Alcohol Dependence Treatment Completion: Is There a

Neurocognitive Risk Factor at Treatment Entry? Alcohol Clin Exp Res. 2016; 40(1):152-60.

SALASPURO M: Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review. Alcohol Alcohol. 1999; 19, 261-271.

SAUER P, THEILMANN L, STREMMEL W, STIEHL A: Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS). Z. Gastroenterologie 1995; 33, 277-278.

SAUERBRUCH T, MENGEL M, DOLLINGER M, ZIPPRICH A, RÖSSLE M, PANTHER E, WIEST R, CACA K, HOFFMEISTER A, LUTZ H, SCHOO R, LORENZEN H, TREBICKA J, APPENRODT B, SCHEPKE M, FIMMERS R: German Study Group for Prophylaxis of Variceal Rebleeding: Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. Gastroenterology 2015; 149, 660-668.

SCHEPIS F, VIZZUTTI F, GARCIA-TSAO G, MARZOCCHI G, REGA L, DE MARIA N, DI MAIRA T, GITTO S, CAPORALI C, COLOPI S, DE SANTIS M, ARENA U, RAMPOLDI A, AIROLDI A, CANNAVALE A, FANELLI F, MOSCONI C, RENZULLI M, AGAZZI R, NANI R, QUARETTI P, FIORINA I, MORAMARCO L, MIRAGLIA R, LUCA A, BRUNO R, FAGIUOLI S, GOLFERI R, TORRICELLI P, DI BENEDETTO F, BELLI LS, BANCHELLI F, LAFFI G, MARRA F, VILLA E: Under-dilated TIPS Associate With Efficacy and Reduced Encephalopathy in a Prospective, Non-randomized Study of Patients With Cirrhosis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 16, 1153-1162.

LITERATURVERZEICHNIS

SCHMIDT K, METZLER P: WST Wortschatztest. Göttingen: Beltz Test; 1992.

SCHOMERUS H, WEISSENORN K, HAMSTER W, RÜCKERT N, HECKER H: PSE-Syndrom-Test. Psychodiagnostisches Verfahren zur quantitativen Erfassung der (minimalen)

portosystemischen Encephalopathie (PSE). Swets und Zeitlinger B.V., Swets Test Services; Frankfurt: 1999.

SCHÖLMERICH, J: Portale Hypertension. Medizinische Therapie in Klinik und Praxis. Springer Verlag Berlin Heidelberg. 2003; 900-902.

SCHÖPFER A, CRIBLES D: Update: Prophylaxe und Therapie der Ösophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose. Schweiz Med. Forum 2004; 4, 902-909.

SCHULZ R, BEACH SR: Caregiving as a risk factor for mortality: the Caregiver Health Effects Study. JAMA. 1999; 282, 2215-2219.

SEIBT J, STEINHAGEN I, SÄNGER P, KASPER E, HELLER D, KRÖGER D, LAMPRECHT P, TEIPEL P, HAUENSTEIN P: Kognition und mikrostrukturelle Veränderungen bei Patienten mit hepatischer Encephalopathie vor TIPS-Anlage: eine MR- (VBM, TBSS) und neuropsychologische Studie. Fortschr. Röntgenstr. 2015; 187 – WISS203_2.

SEIBT J, SÄNGER P, KASPER E, STEINHAGEN I, TEIPEL S, LAMPRECHT G, KEHL A, HELLER T, KRÖGER J, HAUENSTEIN K: Kognition und mikrostrukturelle Veränderungen bei Leberzirrhose-Patienten vor und nach TIPS-Anlage: eine MR- (VBM, TBSS) und neuropsychologische Studie. Fortschr. Röntgenstr. 2016; 188 – WISS207_2.

SHEN NT, SCHNEIDER Y, CONGLY SE, ROSENBLATT RE, NAMN Y, FORTUNE BE, JESUDIAN A, BROWN RS JR: Cost Effectiveness of Early Insertion of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts for Recurrent Ascites. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 16, 1503-1510.

SHI Y, TIAN X, HU J, ZHANG J, ZHANG C, YANG Y, QIN C: Efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with adjunctive embolotherapy with cyanoacrylate for esophageal variceal bleeding. Dig Dis Sci. 2014; 59(9):2325-32.

LITERATURVERZEICHNIS

SILBERNAGL S: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2. Auflage. Thieme, 2005, S. 168.

SILBERNAGL S: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2. Auflage, Thieme, 2005, S. 170.

SILBERNAGL S: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2. Auflage, Thieme, 2005, S. 174.

SILLANAUKEE P, OLSSON U: Improved Diagnostic Classification of Alcohol Abusers by Combining Carbohydrate-deficient Transferrin and γ -Glutamyltransferase. Clin. Chem. 2001; 47, 681-685.

SILVA-JUNIOR G, TURON F, BAIGES A, CERDA E, GARCÍA-CRIADO Á, BLASI A, TORRES F, HERNANDEZ-GEA V, BOSCH J, GARCIA-PAGAN JC: Timing Affects Measurement of Portal Pressure Gradient After Placement of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Patients With Portal Hypertension. Gastroenterology 2017; 152, 1358-1365.

SIRAMOLPIWAT S: Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and portal hypertension-related complications. World J. Gastroenterol. 2014; 20, 16996-17010.

SMITH M, DURHAM J: Evolving Indications for Tips. Tech. Vasc. Interv. Radiol. 2016; 19, 36-41

SMITH MR, TIDSWELL R, TRIPATHI D: Outcomes of endoscopic human thrombin injection in the management of gastric varices. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014; 26, 846-52.

SOMBERG KA, RIEGLER JL, LABERGE JM, DOHERTY-SIMOR MM, BACHETTI P, ROBERTS JP, LAKE JR: Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. Am. J. Gastroenterol. 1995; 90, 549–555.

SPIRA D, WISKIRCHEN J, LAUER U, KETELSEN D, NIKOLAOU K, WIESINGER B: Implantability, Complications, and Follow-Up After Transjugular Intrahepatic Portosystemic

Stent- Shunt Creation with the 6F Self-Expanding Sinus-SuperFlex-Visual Stent. Iran J. Radiol. 2016; 13, e28689.

LITERATURVERZEICHNIS

STANLEY AJ, JALAN R, FORREST EH, REDHEAD DN, HAYES PC: Longterm follow up of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) for the treatment of portal hypertension: results in 130 patients. Gut 1996; 39, 479-485.

statistics.eurotransplant.org: 4513P_2017: 25.04.2018. [http://statistics.eurotransplant.org/index.php?](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=liver&search_region=Germany&search_period=2017&search_text=9023)

[search_type=waiting+list&search_organ=liver&search_region=Germany&search_period=2017&search_text=9023](http://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=liver&search_region=Germany&search_period=2017&search_text=9023)

STIBLER H: Carbohydrate-Deficient Transferrin in Serum: a New Marker of Potentially Harmful Alcohol Consumption Reviewed. Clin. Chem. 1991; 37, 2029-2037.

TAVAKOLI HR, HULL M, MICHAEL OKASINSKI L: Review of current clinical biomarkers for the detection of alcohol dependence. Innov. Clin. Neurosci. 2011; 8, 26-33.

TESTINO G, FERRO C: Hepatorenal syndrome: a review. Hepatogastroenterology 2010; 57, 1279-1284

TESTINO G: Hepatorenal syndrome: role of the transjugular intrahepatic stent shunt in real life practice. Clujul Med. 2017; 90, 464–465.

THULUVATH PJ, MORSS S, THOMPSON R: Spontaneous bacterial peritonitis–in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96, 1232-1236.

TRIPATHI D, MACNICHOLAS R, KOTHARI C, SUNDERRAJ L, AL-HILOU H, RANGARAJAN B, CHEN F, MANGAT K, ELIAS E, OLLIFF S: Good clinical outcomes following

transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunts in Budd-Chiari syndrome. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2014; 39, 864-872.

TSAI CF, CHU CJ, HUANG YH, WANG YP, LIU PY, LIN HC, LEE FY, LU CL: Detecting minimal hepatic encephalopathy in an endemic country for hepatitis B: the role of psychometrics and serum IL-6. *PLoS ONE* 2015; 10, e0128437.

LITERATURVERZEICHNIS

TSAUO J, SHIN JH, HAN K, YOON HK, KO GY, KO HK, GWON DI: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for the Treatment of Chylothorax and Chylous Ascites in Cirrhosis: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016; 27, 112-116.

VERBEECK S, MEKHALI D, CASSIMAN D, MALEUX G, WITTERS P: Long-term outcome of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal hypertension in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Dig. Liver Dis.* 2018; 50, 707-712.

VOROBYEV VA, ALHO K, MEDVEDEV SV, PAKHOMOV SV, ROUDAS MS, RUTKOVSKAYA JM, TERVANIEMI M, VAN ZUIJEN TL, NÄÄTÄNEN R: Linguistic processing in visual and modality-nonspecific brain areas: PET recordings during selective attention. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2004; 20(2):309-22.

WAGNER TOF, KRÜGER S, TEUBER G: Das hepatopumonale Syndrom. *Deutsches Ärzteblatt.* 2002; 99, 1517-1522.

WANG JY, ZHANG NP, CHI BR, MI YQ, MENG LN, LIU YD, WANG JB, JIANG HX, YANG JH, XU Y, LI X, XU JM, ZHANG G, ZHOU XM, ZHUGE YZ, TIAN DA, YE J, LIU YL: Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol.* 2013; 9(30):4984-91.

WANG Q, LV Y, BAI M, WANG Z, LIU H, HE C, NIU J, GUO W, LUO B, YIN Z, BAI W, CHEN H, WANG E, XIA D, LI X, YUAN J, HAN N, CAI H, LI T, XIE H, XIA J, WANG J, ZHANG H, WU K, FAN D, HAN G: Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal bleeding. *J. Hepatol.* 2017; 67, 508–516.

WECHSLER D: Wechsler Adult Intelligence Scale, Forth Edition. Pearson. 2008.

WEIN C, KOCH H, POPP B, OEHLER G, SCHAUDER P: Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004; 39, 739-745.

WEISHAUP, KÖCHLI, MARINCEK: Wie funktioniert MRI? 7. Auflage, Springer, 2014 S. 100-104.

LITERATURVERZEICHNIS

WEISSENBORN K, ENNEN JC, SCHOMERUS H, RÜCKERT N, HECKER H: Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* 2001; 34, 768-773.

WEISSENBORN K, HEIDENREICH S, GIEWEKEMEYER K, RUCKERT N, HECKER H: Memory function in early hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2003; 39:320–325.

WEISSENBORN K: Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2015; 5(Suppl 1): S54–S59.

WIEGAND J, BERG T: The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis—part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013; 110, 85-91.

WIESNER R, EDWARDS E, FREEMAN R, HARPER A, KIM R, KAMATH P, KREMERS W, LAKE J, HOWARD T, MERION RM, WOLFE RA, KROM R: United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124, 91-96.

WOLF G, SCHRENCK T: Das hepatorenale Syndrom. *Deutsches Ärzteblatt* 2000, 97, A 2858.

XUE H, ZHANG M, PANG JX, YAN F, LI YC, LV LS, YUAN J, PALIKHE M, LI WZ, WANG ZL: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs endoscopic therapy in preventing variceal rebleeding. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18, 7341-7347.

YAO J, ZUO L, AN G, YUE Z, ZHAO H, WANG L, LIU F: Risk Factors for Hepatic Encephalopathy after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Hypertension. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2015; 24, 301-307.

ZEIDMAN P, MAGUIRE EA: Anterior hippocampus: The anatomy of perception, imagination and episodic memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016; 17:173–182.

LITERATURVERZEICHNIS

ZENZ T, RÖSSLE M, BERTZ H, SIEGERSTETTER V, OCHS A, FINKE J: Severe veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow or peripheral stem cell transplantation--role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Liver* 2001; 21, 31-36.

ZHAN T, STREMMEL W: The Diagnosis and Treatment of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109, 180–187.

ZHANG LJ, QI R, ZHONG J, XU Q, ZHENG G, LU GM: The Effect of Hepatic Encephalopathy, Hepatic Failure, and Portosystemic Shunt on Brain Volume of Cirrhotic Patients: A Voxel-Based Morphometry Study. *PLoS ONE.* 2012; 7, e42824.

ZHAO H, LIU F, YUE Z, WANG L, FAN Z, HE F: Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of hepatopulmonary syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96, e9080.

ZHENG G, ZHANG LJ, CAO Y, PAN Z, QI RF, NI L, SHI D, FAN X, LU GM: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt induced short- and long-term cerebral blood flow variations in cirrhotic patients: an arterial spin labeling MRI study. Metab. Brain Dis. 2013; 28, 463-471.

ZIMMERMANN P, FIMM B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung- test battery for attentional performance (TAP version 2.3). Würselen: Psytest. 2007.

ANHANG

A | Tabellen

Tabelle A1 – MELD-Score

MELD-Score	3-Monats-Mortalität in %
6	1
10	2
15	5
20	11
22	15
24	21
26	28
27	32
28	37
29	43
30	49

31	55
32	61
33	68
35	80
36	85
37	90
38	93
39	96
40	98
41	99
42	100

Tabelle A2 - Ergebnisse TMT A vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)

Proband	Bearbeitungsdauer in Sekunden t0	z-Wert t0	Bearbeitungsdauer in Sekunden t1	z-Wert t1
1	168	-3,3	34	-0,305
2	104	-3,3	Test verweigert	-
3	43	-0,772	45	-0,915
4	50	-1,08	53	-1,04
5	51	-1,08	36	-0,412
6	160	-3,3	46	-0,954
7	156	-3,3	128	-3,3
8	22	0,915	30	0
9	47	-0,994	35	-0,358
10	39	-0,613	32	-0,1

Tabelle A3 - Ergebnisse TMT B vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)

Proband	Bearbeitungsdauer in Sekunden t0	z-Wert t0	Bearbeitungsdauer in Sekunden t1	z-Wert t1
1	246	-3,3	120	-1,227
2	180	-1,881	Test verweigert	-
3	203	-2,054	220	-2,326
4	206	-2,054	90	-0,613
5	301	-3,3	76	-0,358
6	301	-3,3	140	-1,476
7	280	-3,3	395	-3,3
8	57	0,358	52	0,806
9	180	-1,881	88	-0,583
10	125	-1,282	80	-0,44

Tabelle A4 - Ergebnisse LG I vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)

Proband	Rohpunktwert t0	z-Wert t0	Rohpunktwert t1	z-Wert t1
1	27	-0,333	40	1,667
2	28	-0,333	40	1,667
3	14	-2,333	Test verweigert	-
4	46	2,333	42	2
5	38	1,333	50	3
6	15	-2	37	1
7	36	1	39	1,333
8	28	-0,667	43	2
9	35	0,667	38	1,333
10	29	-0,333	41	1,667

Tabelle A5 - Ergebnisse LG II vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)

Proband	Rohpunktwert t0	z-Wert t0	Rohpunktwert t1	z-Wert t1
1	21	-0,667	24	-0,333
2	11	-2	25	0
3	3	-3	Test verweigert	-
4	34	1	27	0
5	21	-0,667	36	1,333
6	5	-3	26	0
7	18	-1	23	-0,333
8	15	-2	29	-0,333
9	25	0	19	-1
10	19	-1	27	0

Tabelle A6 - Ergebnisse GF vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)

(Das Testabbruchkriterium ist mit vier aufeinanderfolgend mit 0 Punkten bewerteten Antworten erreicht worden.)

Proband	Rohpunktwert t0	z-Wert t0	Rohpunktwert t1	z-Wert t1
1	28	0,667	26	0
2	6	-2,333	24	0
3	0	-3	9	-2,667
4	21	-1	21	-1
5	17	-1,333	28	0,667
6	15	-1,667	27	0,333
7	19	-0,667	Testabbruchkriterium erreicht	-3,333

8	16	-2	22	-0,667
9	16	-1	15	-1
10	10	-2,667	14	-1,667

Tabelle A7: Ergebnisse Liniennachfahrttest vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)

Proband	Alter in Jahren	Bearbeitungszeit in Sekunden vor TIPS	Anzahl Fehler vor TIPS	Alter in Jahren	Bearbeitungszeit in Sekunden vor TIPS	Anzahl Fehler nach TIPS
1	62	259	1	64	99	0
2	65	171	2	67	161	0
3	51	84	7	53	88	0
4	46	218	0	48	140	0
5	60	231	7	62	95	2
6	62	206	0	64	196	0
7	66	158	4	68	310	10
8	44	51	1	46	75	0
9	65	107	0	67	95	0
10	53	166	0	55	147	2

Tabelle A8: Ergebnisse TAP AoW vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)

Proband	Median Reaktionszeit in ms t0	z-Wert	Median Reaktionszeit in ms t1	z-Wert
1	368	-2,0	243	-0,3
2	271	-0,9	259	-0,6
3	517	-2,8	274	-1,1
4	390	-2,1	384	-2,1
5	304	-1,1	259	-0,2
6	515	-2,7	288	-1,2

7	421	-2,0	460	-2,1
8	289	-1,3	260	-0,9
9	324	-1,2	354	-1,5
10	Hardwarefehler	-	-	-

Tabelle A9: Ergebnisse TAP AmW vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)

Proband	Median Reaktionszeit in ms t0	z-Wert	Median Reaktionszeit in ms t1	z-Wert
1	368	-1,9	234	-0,3
2	265	-0,9	270	-1
3	466	-2,4	287	-1,3
4	373	-2	339	-1,8
5	316	-1,5	240	-0,2
6	478	-2,5	301	-1,4
7	373	-1,8	313	-1,3
8	266	-1,1	245	-0,7
9	239	-0,1	237	0
10	Hardwarefehler	-	-	-

Tabelle A10: Ergebnisse TAP GAa vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)

Proband	Median Reaktionszeit in ms t0	z-Wert	Median Reaktionszeit in ms t1	z-Wert
1	998	-3,3	713	-1,6
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	1251	-3,3	693	-1,6
5	1302	-3,3	692	-1,5

6	-	-	-	-
7	-	-	-	-
8	598	-0,7	579	-0,5
9	567	-0,2	450	1
10	Hardwarefehler	-	-	-

Tabelle A11: Ergebnisse TAP GAv vor (t0) und zwei Jahre nach TIPS (t1)

Proband	Median Reaktionszeit in ms t0	z-Wert	Median Reaktionszeit in ms t1	z-Wert
1	850	0,1	804	0,6
2	993	-0,9	899	-0,1
3	938	-0,9	873	-0,5
4	822	-0,1	875	-0,5
5	1307	-2,5	1040	-1,3
6	1262	-2,5	1673	-3
7	1086	-1,4	1607	-3
8	889	-0,7	872	-0,5
9	912	-0,3	905	-0,2
10	Hardwarefehler	-	-	-

Tabelle A12: Ergebnisse Mittelwerte z-Wert psychometrische Tests vor TIPS-Anlage

Test	Mittelwert z-Wert	Standardabweichung
TMT A	-1,68	1,5
TMT B	-2,2	1,17
LG I	-0,06	1,45
LG II	-1,23	1,27
GF	-1,5	1,1
TAP AoW	-1,91	0,9

TAP AmW	-1,54	0,74
TAP GAa	-2,16	1,57
TAP GAv	-1,02	0,95

Tabelle A13: Ergebnisse Mittelwerte z-Wert psychometrische Tests zwei Jahre nach TIPS

	Mittelwert z-Wert	Standardabweichung
TMT A	-1,0	1,07
TMT B	-1,14	1,17
LG I	1,74	0,57
LG II	-0,07	0,62
GF	-0,93	1,3
TAP AoW	-1,11	0,69
TAP AmW	-0,88	0,62
TAP GAa	-0,84	1,13
TAP GAv	-0,94	1,26

B | Psychometrische Tests

Item	Detail	1-Punkt-Antwort	Gültige Beispiele	Beispiele für 0 Punkte
1.	Ruth	Ruth oder Ruthchen	Ruthchen	Rudy, Renate oder andere Namen
2.	und Paul	Paul oder Paulchen	Paule	Paula, Peter oder andere Namen
3.	sind Freunde	Befreundet, Freunde (in allen Bezeichnungen)	die befreundet sind, sind Freunde etc.	Sind verheiratet, Kollegen oder andere Form der Beziehung
4.	seit 30	Seit, schon 30 (die Angabe Jahre muss hier nicht erfolgen)	30 Jahre, Tage etc.	Andere Zahl
5.	Jahren.	Jahren(hier muss die Anzahl nicht genannt werden)	Kennen sich seit Jahren etc.	Kennen sich lange oder einige Zeit
6.	Sie treffen sich	Treffen, verabreden (alle Bezeichnungen für geplantes Zusammenkommen)	Treffen sich, sehen sich, verabreden sich etc.	Begegnen sich zufällig, ungeplant
7.	jeden	Jeden, immer	Jeden, regelmäßig, immer	Täglich, häufig, wöchentlich
8.	Dienstag	Angaben, dass es dienstags ist	Dienstag, dienstags	Anderer Tag
9.	in Almas	Almas	Almas Bistro, Almas Cafe etc.	Anderer Name
10.	Restaurant	Restaurant	Restaurant	Cafe, Bistro, Gaststätte
11.	zum Frühstück.	Frühstück, Brotzeit o. ä.	Essen Frühstück, frühstücken etc.	Andere Mahlzeit oder Essen ohne weitere Angabe
12.	Anschließend	anschließend, hinterher, danach	Im Anschluss etc.	Davor oder andere Zeitangabe, die nicht im Anschluss an das Frühstück ist
13.	gehen sie spazieren	spazieren o. ä.	Gehen sie zusammen ein Stück, schlendern sie etc.	Gehen Sie joggen oder machen Nordic Walking etc.
14.	im Stadtpark.	im Stadtpark, Park o.ä.	Jede Form von Park	Anderer Ort als ein Park

Abbildung A1 - Logisches Gedächtnis I und II/ Geschichte 1

Item	Detail	1-Punkt-Antwort	Gültige Beispiele	Beispiele für 0 Punkte
1.	Anna	Anna o. ä.	Anni, Anja	Angela oder anderer Name
2.	Schmidt	Schmidt, Schmidts, Schmied o. ä.	Schmitt	Meyer oder anderer Name
3.	aus einem Hamburger	Ortsbezug Hamburg	aus Hamburg	Andere Stadt
4.	Vorort	Vorort, Ortsteil, Viertel o. ä.	Stadtteil; Bezirk	Anderes Gebiet
5.	die als Raumpflegerin	Putzfrau, Reinigungskraft o. ä.	Die putzte, reinigte etc.	Andere Tätigkeit
6.	in einer Werks-	in einer Werks-, Betriebs- oder Fabrik-	Firmenkantine, Betriebsküche etc.	Schul- oder Krankenhauskantine (andere Institution)
7.	Kantine	Kantine, Cafeteria o. ä.	Cafe	Restaurant, Raststätte oder anderes Lokal
8.	arbeitet	arbeitet, tätig ist, ist beschäftigt o. ä.	Angestellt oder beschäftigt ist	Anderer als tätigkeitsbezogener Aufenthalt in der Kantine (z. B. essen oder beaufsichtigen)
9.	meldete	Angaben, aus denen hervorgeht, dass eine offizielle Meldung gemacht wurde	Gab eine Erklärung, Stellungnahme ab.	Sagte, erzählte
10.	auf dem Polizei-	Polizei	Polizeirevier, -behörde, -amt	Andere Institution, Behörde
11.	Revier,	Revier, Präsidium o. ä.	Amt, Behörde (nicht zwingend im Kontext Polizei)	Büro, Gebäude
12.	dass sie in der Nacht zuvor	Angaben, dass es in der Nacht zuvor passierte	In der vorherigen Nacht	Nachts ohne weitere Angabe oder irgendeine andere Nacht
13.	auf der Bergedorfer Straße	Bergedorfer Straße	Sie lebt, arbeitet, fuhr in/auf der Bergedorfer Str. (Bezug zum Ereignis nicht gefordert)	Bergedorfer Allee oder andere Straße
14.	ihre Geldbörse	Geldbeutel, Portemonnaie o. ä.	Brieftasche, Etui etc.	Tasche oder anderer Gegenstand
15.	mit 86 Euro	Betrag zwischen 80-90 €	Ungefähr 85 Euro, 80 und ein paar Zerquetschte etc.	Viel Geld, andere Summe
16.	verloren hatte.	verloren, abhanden gekommen o. ä.	Sie hat es irgendwie verloren	Ausgeraubt worden oder hat es verschenkt, ausgegeben
17.	Sie hätte vier	4, im Zusammenhang damit, dass es sich um ihre Kinder handelt.	Sie war Mutter von 4 Kindern, sie hatte 4 Kinder	Sie hatte Kinder, andere oder unspezifische Anzahl Kinder
18.	kleine Kinder,	Kl. Kinder, Töchter, Söhne, Synonym	Kleinkinder, Kinder, Schulkinder	Babies, Enkel
19.	die Miete war fällig	Miete war fällig, stand aus o. ä.	Sie musste Miete zahlen, das Geld für die Miete fehlte	Sie schuldet Geld, sie brauchte Geld, sie hatte kein Geld
20.	und ihr Sohn	Sohn	Junge, Knabe	Tochter, Kind, Enkel
21.	könnte nun nicht mehr am Klassenausflug teilnehmen.	Angaben, dass keine Teilnahme am Schul-, Klassen-, Ausflug mehr möglich	Schulausflug, Unternehmung mit der Schulklasse, Landeschulfahrt etc.	Kann nicht in Urlaub fahren, kann nicht zum Klavierunterricht etc.
22.	Die Polizisten	Polizisten, Schutzleute o. ä.	Die Polizeibeamten, Polizisten etc.	Die Leute, die Nachbarn, allgemeine oder unspezifische Angabe
23.	waren von der Geschichte der Frau gerührt	Angaben, dass die Geschichte Rührung hervor rief	Hatten Mitleid, wollten ihr helfen etc.	Hörten ihr zu, glaubten ihr
24.	und sammelten Geld	Angaben, dass Geld gesammelt wurde.	Spendeten oder sammelten Geld oder andere Hilfsmittel	Fanden Geld, gaben ihr Geld
25.	für sie.	Angaben, dass es für sie/ihre Kinder war.	Gaben es ihr, für ihre Kinder, um ihr zu helfen	Als Geschenk, um alles wieder gut zu machen etc.

Abbildung A2 - Logisches Gedächtnis I und II/Geschichte 2

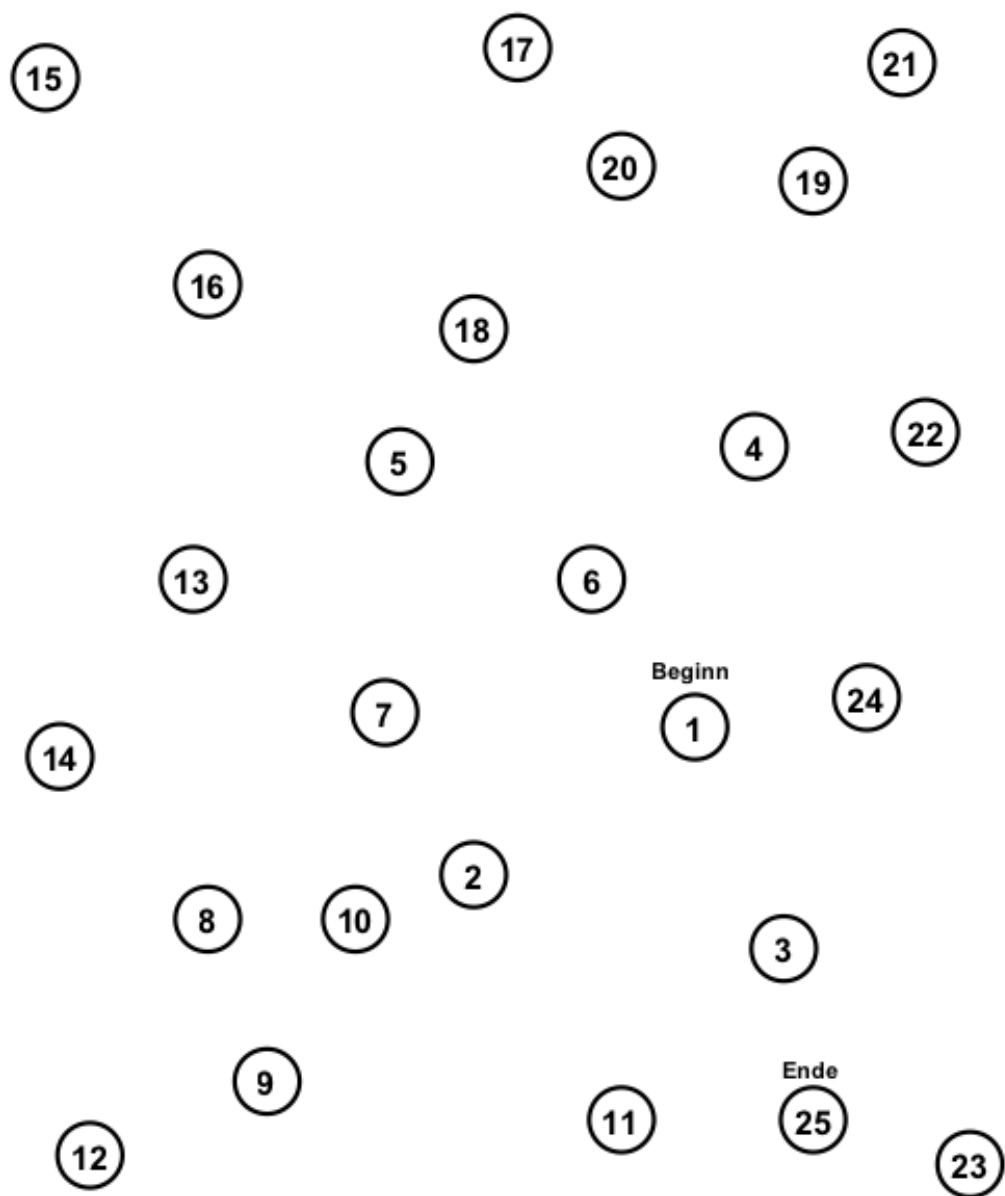


Abbildung A3 - Trail-Making-Test A

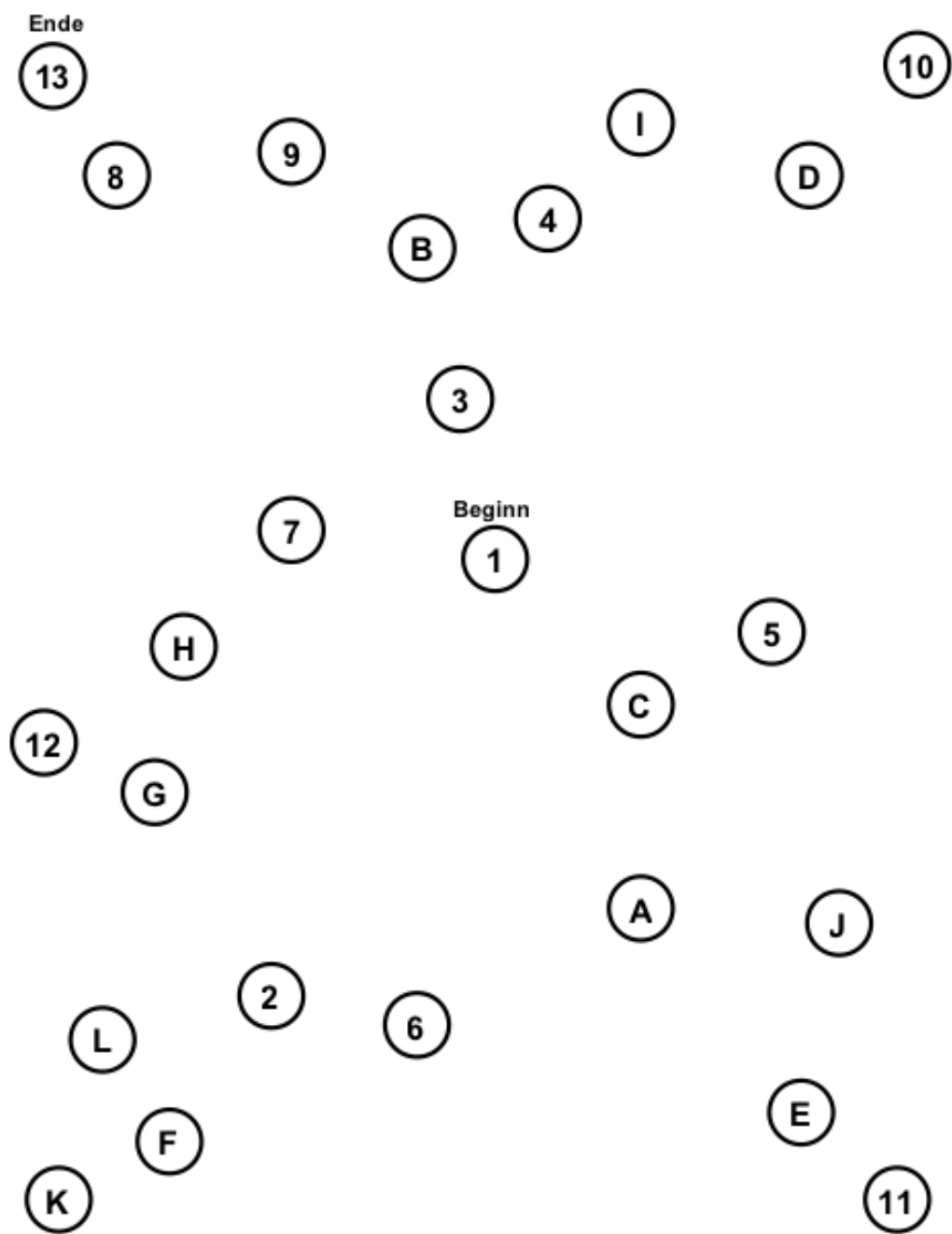


Abbildung A4 - Trail-Making-Test B

Aufgabe	Antwort	Punkte (0, 1)
1. Gabel – Löffel		
2. Schuhe – Strümpfe		
3. Hund – Löwe		
4. Gelb – Grün		
5. Norden – Westen		
⇒ START		(Punkte 0,1,2)
6. Klavier – Trommel		
7. Schiff – Auto		
8. Tisch – Stuhl		
9. Auge – Ohr		
10. Buch – Fernseher		
11. Gedicht – Statue		
12. Demokratie – Monarchie		
13. Ei – Samen		
14. Arbeit – Spiel		
15. Dampf – Nebel		
16. Lob – Strafe		
17. Fliege – Baum		
18. Winterschlaf – Vogelzug		
19. Zoo – Bücherei		
Rohwertsumme (Maximum = 33)		

Abbildung A5 - Gemeinsamkeiten finden

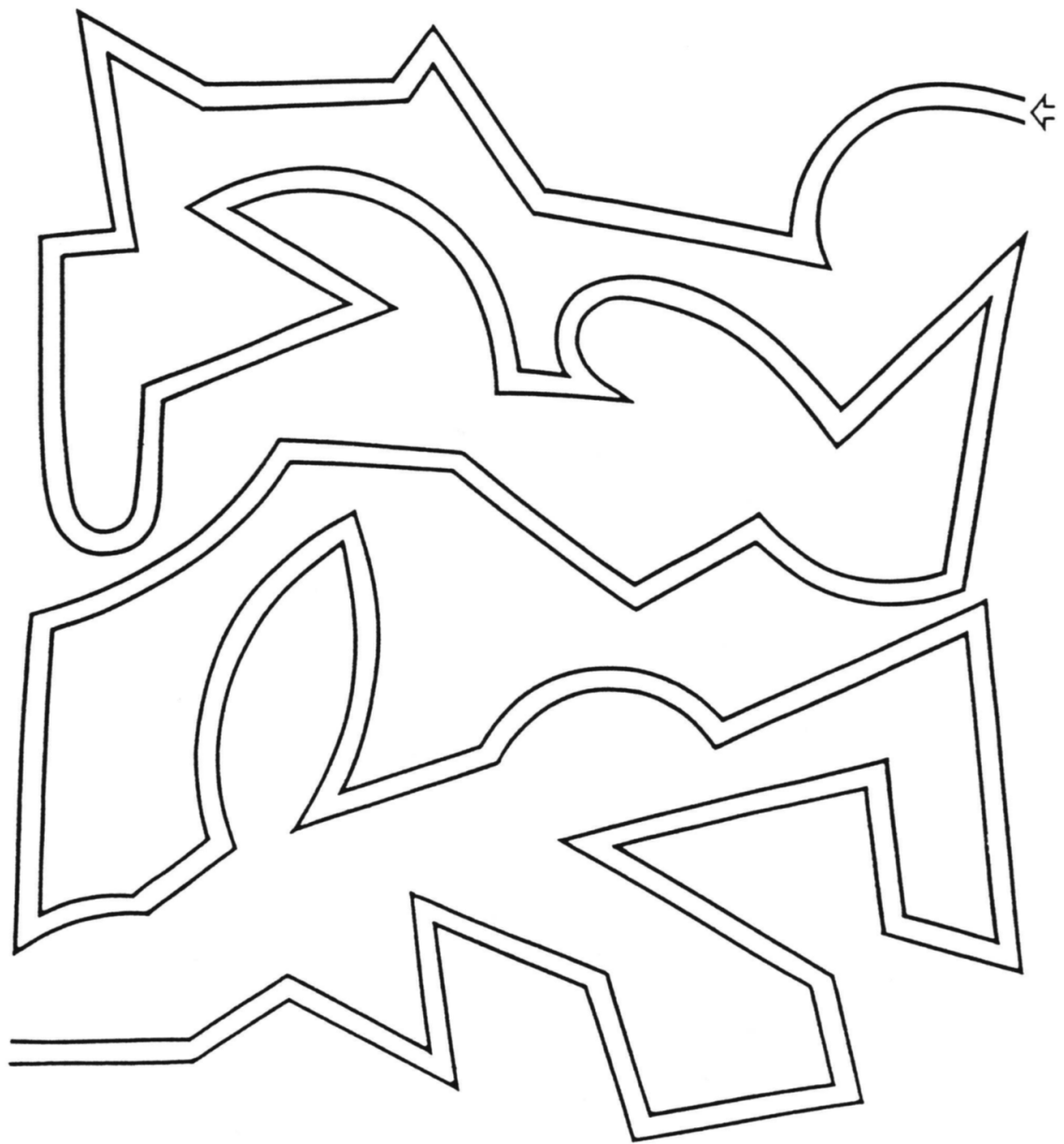


Abbildung A6 - Liniennachfahrttest

PERSÖNLICHE DATEN

Name Ines Steinhagen

Anschrift Jahnstraße 1
18057 Rostock

Telefon: 0176/64001629

E-Mail: ines.steinhagen@uni-rostock.de

BERUF

10/2009 bis 03/2011 Spendeärztin bei der haema AG im Blut- und
Plasmaspendezentrum Schwerin

seit 11/201 Ärztin am Institut für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin
Rostock

Facharztprüfung am 27.06.2018

STUDIUM

10/2002 bis 05/2009 Studium der Humanmedizin an der Universität
Rostock

Ärztliche Vorprüfung am 09.03.2005

Ärztliche Prüfung am 06.05.2009

09/2006 bis 12/2006 Auslandssemester an der Universität
Helsinki/Finnland

10/2008 bis 12/2008 Auslandssemester an der Universität
Tromsø/Norwegen

SCHULE

1989-1993 Grundschule Bad Kleinen

1993-2002 Gymnasium Dorf Mecklenburg
Abitur Juni 2002

Rostock, den x. Oktober 2018